

Inzidenz eines Schilddrüsenkarzinoms bei Patienten mit Morbus Basedow und Hashimoto-  
Thyreoiditis

-

eine retrospektive Analyse an 189 Patienten

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

Dr. med.

an der medizinischen Fakultät

der Universität Leipzig

eingereicht von:

cand. med. Niklas Deniz Frömmel, geb. Kolukisaoglu

Geburtsdatum/Geburtsort:

04.07.1993, Bonn-Bad Godesberg

angefertigt am/in:

Helios Klinik Schkeuditz; Leipziger Str. 45, 04435 Schkeuditz; Klinik für Chirurgie und  
Orthopädie; Abteilung für endokrine Chirurgie

Betreuer:

Prof. Dr. med. Peter Lamesch, PD Dr. med. Woubet Kassahun

Beschluss über die Verleihung des Doktorgrades vom: 23.10.2018

## Inhaltsverzeichnis

<b>Bibliographische Beschreibung .....</b>	<b>4</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>5</b>
<b>1. Einführung.....</b>	<b>7</b>
<b>2. Material und Methode .....</b>	<b>15</b>
2.1 Datenbank und Studienprotokoll .....	15
2.2 Patienten und Einschlusskriterien.....	16
2.3 Aufgenommene Parameter .....	16
2.3.1 klinische Parameter und demographische Aspekte .....	16
2.3.2 Laborchemische Daten .....	17
2.3.3 Chirurgische Aspekte .....	18
2.3.4 Histopathologische Ergebnisse .....	20
2.3.5 Komorbiditäten .....	21
2.3.6 Bildgebung und Feinnadelaspirationscytologie .....	22
2.4 Statistik und Datenauswertung.....	23
<b>3. Ergebnisse .....</b>	<b>24</b>
3.1 Klinische Parameter und demographische Aspekte.....	24
3.2 Bildgebung und Feinnadelaspirationscytologie .....	27
3.3 Chirurgische Aspekte .....	33
3.4 Laborchemische Daten .....	39
3.5 Histopathologische Ergebnisse .....	41
3.6 Komorbiditäten .....	42
3.7 Die Karzinompatienten .....	44
<b>4. Diskussion .....</b>	<b>50</b>
4.1 Fragestellung .....	50
4.1.1 Einleitung .....	50
4.1.2 Literatur .....	50
4.1.3 Selektionsbias .....	51
4.2 Demographische Daten .....	52
4.3 Klinische Daten.....	53
4.4 Laborchemische Ergebnisse .....	54
4.4.1 TSH und Schilddrüsenhormone.....	54
4.4.2 Autoantikörper.....	55
4.4.3 Tumormarker .....	55
4.5 Bildgebung und FNAC .....	56
4.6 Chirurgische Aspekte .....	58
4.7 Histopathologische Ergebnisse .....	60
4.8 Komorbiditäten .....	60
4.8.1 Extrathyreoidale Autoimmunerkrankungen .....	60
4.8.2 Extrathyreoidale Krebserkrankungen .....	61
4.8.3 Nikotinabusus .....	61
4.9 Die Karzinompatienten .....	62

4.9.1 Allgemeines.....	62
4.9.3 Pathophysiologie des Karzinoms .....	63
4.9.4 Aggressivität des Schilddrüsenkarzinoms .....	67
4.9.5 Therapeutische Konsequenzen .....	68
<b>4.10 Literaturübersicht .....</b>	<b>69</b>
4.10.1 Quellen.....	69
4.10.2 Konsequenzen.....	70
<b>5. Zusammenfassung der Arbeit .....</b>	<b>73</b>
<b>6. Literaturverzeichnis .....</b>	<b>76</b>
<b>Erklärung über die eigenständige Abfassung der Arbeit...</b>	<b>90</b>
<b>Darstellung des wissenschaftlichen Werdegangs .....</b>	<b>91</b>
<b>Danksagung.....</b>	<b>92</b>

## Bibliographische Beschreibung

Name: Frömmel, Niklas Deniz

Thema: Inzidenz eines Schilddrüsenkarzinoms bei Morbus Basedow und Hashimoto-Thyreoiditis

Eine retrospektive Analyse an 189 Patienten

Universität Leipzig, Dissertation

92 S., 137 Lit., 11 Abb., 24 Tab.

Erhöhte Inzidenzen eines Schilddrüsenkarzinoms bei Hashimoto-Thyreoiditis (HT) wurden 1955 erstmals publiziert. Ähnliche Arbeiten liegen für Morbus Basedow (MB) vor. Die Beobachtungen sind weiter Gegenstand kontroverser Diskussionen. Die Ätiopathogenese ist ungeklärt. Aus einem Zeitraum von sieben Jahren wurden 112 Patienten mit MB und 77 Patienten mit HT als histologische Diagnose identifiziert und retrospektiv untersucht. Die Karzinominzidenz bei HT (16,9%) und MB (7,1%) ist gegenüber einer normalen Struma multinodosa deutlich erhöht. Multifokale Befunde fanden sich bei HT häufiger (38,5% vs 0%;  $p < 0,05$ ). Patienten mit MB wurden häufiger primär total thyreoidektomiert als Patienten mit HT (72,3% vs 42,9%;  $p < 0,05$ ). Dementsprechend waren bei Patienten mit HT mehr zweizeitige Verfahren notwendig als bei MB (11,7% vs 3,6%;  $p < 0,05$ ). Präoperativ wurde kein Karzinom definitiv gesichert. Eine präoperative richtig-positive Diagnose der Autoimmunerkrankung lag bei MB häufiger vor als bei HT (97,3% vs 68,6%;  $p < 0,05$ ). Eine Optimierung der Diagnostik, z.B. durch gezielten Einsatz der Feinnadelpunktion bei suspekten Knotenbefunden ist zu diskutieren. Weiterführende Untersuchungen zu Tumormarkern, u.a. im Gewebe, werden in Zukunft vermehrt im Fokus stehen.

## Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
Anti-TPO-AK	anti-Thyreoperoxidase-Antikörper
BMI	Body-Mass-Index
Ca i.S.	Calcium im Serum
cm	Zentimeter
et al.	et alia (lat. und andere)
FNAC	Feinnadelaspirationscytologie
ft3	freies Trijodthyronin
ft4	freies Tetrajodthyronin
g	Gramm
HT	Hashimoto-Thyreoiditis
i.S.	im Serum
kg/m <sup>2</sup>	Kilogramm pro Quadratmeter
MB	Morbus Basedow
MIBI	2-Methylisobutyl-isonitril
mmol/l	Millimol pro Liter
mPTC	papilläres Mikrokarzinom
MTC	Medullary thyroid cancer (engl. Abk. medulläres Schilddrüsenkarzinom)
mU/l	Milliunits pro Liter
n.	nach
NCI	National Cancer Institute
ng/ml	Nanogramm pro Milliliter
OP	Operation
pmol/l	Picomol pro Liter

PSA	Prostata-spezifisches Antigen
PTC	Papillary thyroid cancer (engl. Abk. papilläres Schilddrüsenkarzinom)
RJT	Radiojodtherapie
RLNP	Recurrent laryngeal nerve palsy (engl. Bezeichnung der Stimmnervenlähmung)
s.	siehe
SD-Ca	Schilddrüsenkarzinom
SEER	Surveillance, epidemiology, and end results program
Tab.	Tabelle
$^{99m}\text{Tc}$	metastabiles Technetium
Tg-AK	Thyreoglobulin-Antikörper
TIRADS	Thyroid Image reporting and data system
TNM	Facettenklassifikation maligner Tumore ( <b>T</b> umor, <b>N</b> odule, <b>M</b> etastasen)
TRAK	TSH-Rezeptor-Antikörper
TSH	Thyreidea-stimulierendes Hormon
UICC	Union internationale contre le cancer
U/ml	Units pro Milliliter
y	Jahre

## 1. Einführung

*„Würde man Körperzellen in Analogie zu Platons harmonischem Staat sehen – indem sie jeweils bestimmte Aufgaben in einem bestimmten Verhältnis gegenüber anderen Zellen übernehmen –, so stünden die Krebszellen für Guerillakämpfer, die fest zum Putsch entschlossen sind.“*

*John Bloom [114]*

Der Krebs. Eine uralte Krankheit, die bis heute noch nicht gänzlich verstanden ist. Erstmals dokumentiert im Jahre 1600 v.Chr. im *Papyrus Edwin Smith [114]* ist sie bis zum heutigen Tage, und vermutlich darüber hinaus, Gegenstand der Forschung überall auf der Welt. Von ihm spricht der Autor Siddhartha Mukherjee als der „Geißel der Menschheit“ [116] und Susan Sontag schreibt ihm eine, da unheilbar, mysteriöse Bedeutung zu in Zeiten, in denen medizinisch beinahe alles als heilbar gilt.

*„Die im letzten Jahrhundert von der Tuberkulose, heute vom Krebs ausgelösten Phantasien sind Reaktionen auf eine Krankheit, die als unheilbar und launisch gilt – d.h. auf eine Krankheit die unverstanden ist in einer Zeit, in der die Grundprämisse der Medizin lautet, dass alle Krankheiten heilbar seien. Eine solche Krankheit ist per definitionem mysteriös. Solange ihre Ursache nicht verstanden wurde und ärztliche Maßnahmen derart wirkungslos blieben, galt die Tuberkulose als heimtückischer, unerbittlicher Diebstahl des Lebens. Heute ist der Krebs an der Reihe, die Krankheit zu sein, die nicht anklopft, bevor sie eintritt, ist es der Krebs der die Rolle einer als erbarmungslose, geheime Invasion erfahrenen Krankheit übernimmt – eine Rolle die er so lange behalten wird, bis seine Ätiologie eines Tages so klar und seine Behandlung so wirksam sein werden, wie es die der Tuberkulose geworden sind.“*

*(Susan Sontag, Krankheit als Metapher, 1977 [117])*

Bald 40 Jahre später wirkt ihre Auseinandersetzung mit dem Thema brandaktuell. Die Ursache des „Königs aller Krankheiten“ wie Siddhartha Mukherjee den Krebs nennt

[116], kennen wir nicht. Wir geben Rudolf Virchows „*Omnis cellula e cellula*“, welches sich die Krebszellen wie kein anderes Credo zu eigen gemacht haben, recht – aber selbst die *Hallmarks of cancer* wirken verglichen mit dem was wir von anderen Krankheiten wissen eher wie eine philosophische Annäherung. Dennoch – oder gerade deshalb - kann ihm die Therapie bis heute häufig nur symptomatisch begegnen. Und macht man auch Fortschritte, drängt sich der Eindruck auf es stünde die Hydra vor uns, an dessen Seite in der griechischen Mythologie passenderweise ein Riesenkrebs, Karkinos, kämpfte – Herakles schaffte es einst Karkinos und Hydra zu besiegen. Wir hingegen warten noch auf den Iolaos, der einst dem Herakles im richtigen Augenblick zur Hilfe eilte.

Viele verschiedene fachärztliche Disziplinen befassen sich mit der Diagnose und Therapie maligner Neoplasien. Strahlen- und Chemotherapie sind in einer Vielzahl von Krebserkrankung Gegenstand interdisziplinärer Therapiekonzepte.

Einer der größten und herausragenden Vertreter dieser Zeit war Emil Theodor Kocher (1841-1917). Der in Bern geborene Theodor Kocher (Abb. 1) gilt aufgrund verschiedenster Verdienste als ein Wegbereiter der modernen Chirurgie. Der Zeitgenosse und Zögling Theodor Billroths (1829-1894) machte sich mit vielseitigen Arbeiten um Chirurgie, Physiologie und Pathologie verdient. Von maßgeblicher Bedeutung ist bis heute sein Beitrag auf dem Gebiet der Schilddrüsenchirurgie. Seine Leistung wird deutlich, wenn man zunächst die Worte seines Kollegen Samuel David Gross (1805-1884), eines amerikanischen Chirurgen, bedenkt.

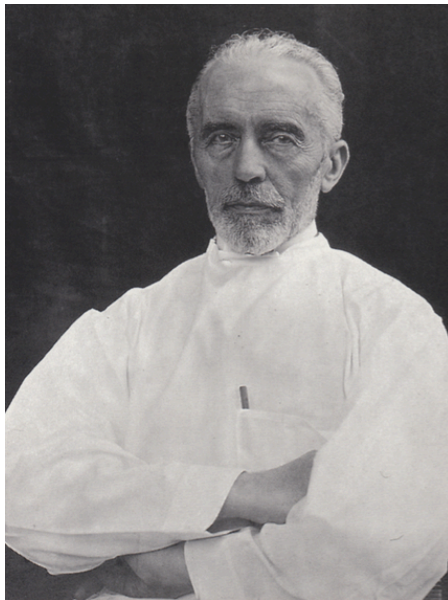
*Kein empfindsamer Mensch wird [...] versuchen, eine zum Kropf gewordene Schilddrüse herauszuoperieren. Sollte ein Chirurg so kühn oder närrisch sein [...] wird auf jeden Schnitt mit seinem Messer ein Sturzbach von Blut folgen, und wenn er Glück hat, wird sein Opfer lange genug am Leben bleiben, dass er sein grässliches Gemetzel zu Ende bringen kann.“ [114]*

Nur durch Kochers konsequent wissenschaftliche Annäherung an das Problem war es möglich ein solides Fundament für die weitere Entwicklung der Schilddrüsenchirurgie zu etablieren. Er war 1876 der erste Chirurg der dem Kropf mit der Thyreoidektomie erfolgreich die Stirn bot. Mit Verstand und einer großen Anzahl durchgeführter Eingriffe schaffte er es, die von Gross angesprochene hohe Letalität der Strumektomie von damals 13% auf 0,18% zu senken [118]. Ein bahnbrechender Erfolg. Lediglich das Fehlen einer suffizienten postoperativen Substitutionstherapie trübte seinen Triumph. Infolge des Eingriffs litten seine Patienten unter einer Hypothyreose, die er 1883 als „Cachexia



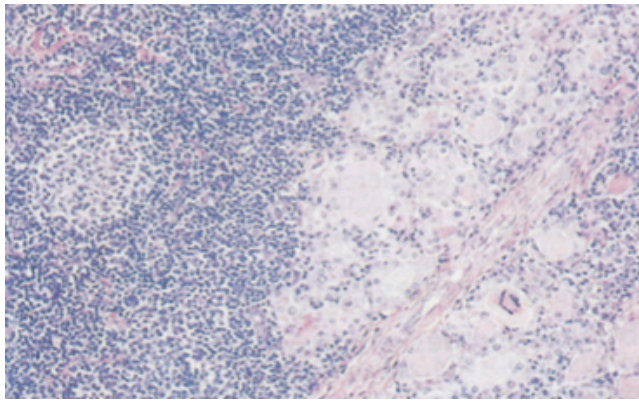
strumipriva“ bezeichnete, was ihn von der totalen Thyreoidektomie Abstand nehmen ließ. Dafür wagte er die ersten Versuche mit der Transplantation von Schilddrüsengewebe [118]. Kocher war konfrontiert mit Vorwürfen, er habe seine Patienten zu einem vegetativen Dasein verurteilt und sie in Kretins verwandelt [114].

Trotz der Kritiken wurden seinen bahnbrechenden Arbeiten 1909 mit dem Nobelpreis für Medizin und Physiologie geehrt. Die Anerkennung seiner Leistungen spiegelt sich bis heute in diversen Instrumenten und chirurgischer Maßnahmen (z.B. Kocher-Manöver) wider. Auch der Schnitt oberhalb des Jugulums zur Entfernung der Schilddrüse wird nach ihrem Pionier Theodor Kocher bis heute als *Kocher'scher Kragenschnitt* bezeichnet, die Vena thyroidea media bekam den heute noch gebräuchlichen Eigennamen *Kocher'sche Vene*. Quer durch alle Disziplinen stößt man auf seinen Namen. Sein Werk umfasst etwa 250 Artikel und Bücher verschiedenster Themen [118].



**Abb. 1:** Emil Theodor Kocher [119]

Wie auch Kocher setzte sich der japanische Chirurg und Pathologe Haku Hashimoto (1881-1934) mit der Schilddrüse auseinander. 1912 beschrieb er erstmals das, was 1956 als erste Autoimmunerkrankung erkannt werden sollte: die Hashimoto-Thyreoiditis [114]. In seiner Dissertation beschrieb der auch in Deutschland praktizierende japanische Arzt die mikroskopischen Ergebnisse, die eine Untersuchung der *Struma lymphomatosa* erbrachte. Er fand lymphozytäre Infiltrate, die Bildung lymphoider Follikel, eine Zerstörung der Follikelepithelien und ein proliferierendes Bindegewebe vor [109, 110] (s. Abb. 2).



**Abb. 2:** Histopathologisches Bild der HT: im linken Bildrand ist ein Lymphfollikel und ausgeprägtes lymphozytäres Infiltrat zu sehen, rechts eine partielle Destruktion des Follikel­epithels [117]

Eine Gruppe britischer Forscher konnte dann 1956 im Blut zirkulierende Antikörper gegen das Protein Thyreoglobulin nachweisen. Untersuchungen amerikanischer Forscher an Kaninchen bestätigten, simultan und unabhängig von ihren britischen Kollegen, den Kausalzusammenhang zwischen der Hashimoto-Thyreoiditis und den Antikörpern. Die erste organspezifische Autoimmunerkrankung der Welt war entdeckt.

Die *Struma lymphomatosa* geriet bald nach ihrer Entdeckung für einige Zeit in Vergessenheit, bis im Jahre 1931 eine Gruppe um Allen Graham Harkness Hashimotos Hypothese wieder aufgriff und mit ihren Ergebnissen zu stützen vermochte. Erst sie verhalfen der *Struma lymphomatosa* zu dem Synonym, unter dem sie heute auch medizinischen Laien bekannt ist: Hashimoto-Thyreoiditis [109, 110].

Heute wissen wir, dass es bei der Hashimoto-Thyreoiditis, die vorwiegend Frauen betrifft, zur Ausbildung von Antikörpern gegen das in den Follikel­epithelzellen befindliche Enzym Thyreoperoxidase wie auch gegen das Protein Thyreoglobulin kommt. In der Folge werden Lymphozyten in die Schilddrüse gelockt. Es kommt zur Entzündung, wobei im Verlauf der Hashimoto-Thyreoiditis zwischen der häufigeren atrophischen und der selteneren hypertrophischen Form unterschieden werden kann. Follikel­epithelzellen sterben ab und sorgen so nach einiger Zeit für die charakteristische Hypothyreose. Die schon von Harkness Hashimoto beschriebenen bindegewebigen Umbauten imponieren, soweit vorhanden und ab einer gewissen Größe, als tastbare Knoten der Schilddrüse.

Unter diesen Knoten das Karzinom zu finden stellt eine aktuelle Herausforderung der Schilddrüsenchirurgie, aber auch von Radiologen, Nuklearmedizinern und Endokrinologen dar. Vor dem Hintergrund einer Hashimoto-Thyreoiditis ist die sichere

Differenzierung von besonderer Bedeutung. Es besteht der Verdacht, dass die Entzündung des Gewebes die Entstehung eines Karzinoms begünstigt. Erstmals wurde in der Studie von Dailey et al. dieser Zusammenhang gezeigt [112]. Dailey nahm hypothetisch eine Wahrscheinlichkeit für den Zusammenhang von Hashimoto-Thyreoiditis und maligner Neoplasie von 1:1000 an. Er betrachtete die Hashimoto-Thyreoiditis und das Schilddrüsenkarzinom damit als quasi unabhängige Phänomene. Die Wahrscheinlichkeit 29,6/278 Patienten mit Hashimoto-Thyreoiditis und Karzinom zu finden betrüge  $p=0,001$ . In Daileys Studie hatten 35 Patienten auf dem Boden einer Hashimoto-Thyreoiditis ein Malignom entwickelt. Es bestand damit nahezu keine Wahrscheinlichkeit, den Zusammenhang von Hashimoto-Thyreoiditis und Schilddrüsenkarzinom auf einen Zufall zurückführen zu können. Er folgerte daraus, es müsse ein Zusammenhang von Hashimoto-Thyreoiditis und Schilddrüsenkarzinom bestehen. Daten des US-amerikanischen *Surveillance, epidemiology, and end results program* [99] zufolge beträgt die Inzidenz des Schilddrüsenkarzinoms 13,5 pro 100.000. Betrachtet man die Zahlen von Dailey fällt die weitaus höhere Rate an Neuerkrankungen unter Patienten mit Hashimoto-Thyreoiditis schnell ins Auge. Er berichtet von einer Inzidenz von 17,7% [112]. Die Hashimoto-Thyreoiditis ließe sich also möglicherweise als fakultative Präkanzerose der Schilddrüse beschreiben.

Und auch an anderen Organsystemen lässt sich der Zusammenhang von entzündlicher Autoimmunerkrankung und maligner Neoplasie zeigen. Ein Beispiel ist die primär sklerosierende Cholangitis (PSC), bei der das cholangiozelluläre Karzinom (CCC) vermehrt auftritt. Ebenfalls im Rahmen einer PSC tritt sehr häufig die Colitis ulcerosa (CU) auf, die wie die PSC auch durch eine Dysfunktion des Immunsystems entsteht, was eine Entzündung nach sich zieht. Im Falle der CU hingegen betreffen maligne Neoplasien Colon und Rectum [111].

Auf der Suche nach einer Theorie zur Koinzidenz von Entzündung und bösartigen Krebserkrankungen findet sich häufig die Bildung reaktiver Sauerstoffradikale (ROS) durch die angelockten Immunzellen als Bindeglied des beobachteten Phänomens. Diese elektrophilen Teilchen bewirken eine Schädigung des Erbguts und nehmen außerdem Einfluss auf Signalwege innerhalb der Zelle. Gemeinsame Endstrecke dieser beiden Vorgänge ist die maligne Entartung des entzündeten Gewebes. In der Schilddrüse, am Dickdarm, an den Gallenwegen.

Noch vor Hakaru Hashimoto beschrieb Carl Adolph von Basedow (1799-1854; Abb. 3) dank detaillierter klinischer Beobachtungen das Krankheitsbild des nach ihm benannten

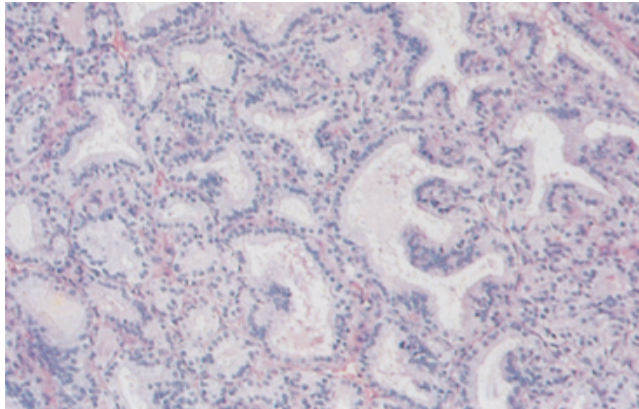
Morbus Basedow. Er hatte bei mehreren seiner Patienten die Koinzidenz von tachykarder Herzfrequenz, Kropf und Exophthalmus entdeckt, was er auf eine Dyskrasie des Blutes zurückführte. Dabei war er wenigstens verbal dem *Corpus delicti* schon sehr nahe, als er von einer „strumösen Hypertrophie des Zellgewebes hinter dem Bulbus“ sprach, womit er die endokrine Orbitopathie beschrieb. Der Leipziger Karl Sudhoff ehrte den ehemaligen Hallenser Studenten 1910 posthum, indem er von Basedows Werke der „*hoffnungsvollen Periode der Morgendämmerung der naturwissenschaftlichen Medizin*“ zuschrieb [108].



**Abb. 3:** Carl Adolph von Basedow [120]

Fünf Jahre vor seinem Merseburger Kollegen, und zwar anno 1835, war dem irischen Arzt Robert James Graves (1797-1853) eine ähnliche Symptomkonstellation aufgefallen. Er führte sie jedoch auf das Herz als Ursache zurück, durch dessen Palpitationen die Augen aus den Höhlen träten und auch die Schilddrüse anschwellen. Erst 50 Jahre später erkannte der Leipziger Paul Julius Möbius (1853-1907), dass weder das Blut noch das Herz, sondern die Schilddrüse die eigentliche Ursache dessen darstellte, was Robert James Graves und Carl Adolph von Basedow unabhängig voneinander entdeckt hatten. In Reminiszenz an von Basedow und seine Wirkungsstätte ist im deutschsprachigen Raum vom Morbus Basedow und der Merseburger Trias die Rede. Im englischen Sprachraum hingegen bürgerte sich die *Graves' Disease* ein. Auch hier kann der omnipräsente Theodor Kocher nicht unerwähnt bleiben. Seine Leistung ist es den Morbus Basedow von der toxischen Struma abgegrenzt zu haben.

Heute wissen wir, dass Antikörper gebildet werden, die in der Lage sind den TSH-Rezeptor auf der Oberfläche der Follikelepithelzellen zu stimulieren und dabei die Wirkung des TSH zu imitieren. Schilddrüsenhormone werden abgekoppelt vom physiologischen Regelkreis ausgeschüttet und machen sich als Hyperthyreose bemerkbar. Auch ein das Schilddrüsenwachstum fördernder Effekt ist möglich. Besagte Antikörper sind ebenfalls in der Lage über eine ödematöse Aufquellung der Augenmuskulatur das hervorzurufen, was Carl Adolph von Basedow noch als „Glotzaugen“ bezeichnete: die endokrine Orbitopathie.



**Abb. 4:** Histopathologisches Bild des MB: ein hohes Follikelepithel, reduzierte Menge an Kolloid und Resorptionsvakuolen [117]

Der Morbus Basedow tritt öfter bei Frauen auf und zeigt eine familiäre Häufung. Die chirurgische Therapie ist nicht per se die Option der Wahl. Sie wird erst notwendig, wenn bei einem Auslassversuch nach einjähriger thyreostatischer Therapie, oder unter dieser, ein Rezidiv eintritt. Ebenso ist sie zur definitiven histologischen Klärung karzinomsuspekter Befunde im Rahmen der Erkrankung gefragt.

Wie für die Hashimoto-Thyreoiditis sind auch für den Morbus Basedow erhöhte Inzidenzen für das Schilddrüsenkarzinom im Vergleich mit der Normalbevölkerung publiziert worden. Allerdings scheint es in diesem Fall nicht angebracht ausschließlich die Hypothese der Entzündung heranzuziehen. Man schreibt zwar dem TSH-Rezeptor-Antikörper (TRAK) eine leukotaktische und opsonierende, ergo inflammatorische Wirkung zu [117], aber schon das histologische Bild zeigt eine wesentlich geringere Infiltration mit Entzündungszellen als es bei der Hashimoto-Thyreoiditis der Fall ist (Abb. 2 & 4). Wie bereits erwähnt ist der TRAK in der Lage die Follikelepithelzellen der Schilddrüse analog dem Thyreotropin (TSH) zum Wachstum anzuregen. Dort wo Wachstum und Zellteilung stattfinden besteht auch das Risiko des Wachstums und der Zellteilung entarteter Zellen.

Möglicherweise ist die Ursache für die erhöhte Malignominzidenz hier zu finden (s. Kap. 4.9). Wie bei der HT auch besteht darüber noch keine Gewissheit.

Schon bei der Differenzierung gutartiger von bösartigen Befunden stehen die diversen Disziplinen vor einem Dilemma. Endokrinologen, Radiologen und Nuklearmediziner, und nicht zuletzt Chirurgen müssen sich dem Schilddrüsenkarzinom bis dato mit einer Kombination funktioneller und bildmorphologischer Verfahren nähern, mögliche Risikofaktoren evaluieren und aufgrund dieser Abwägungen der Wahrscheinlichkeiten. Einzig die histopathologische Untersuchung des Präparates vermag sicher zu klären, was die ausführliche Diagnostik erkannt, oder vielleicht auch übersehen hat. Die Gewinnung des Präparates aber setzt den chirurgischen Eingriff voraus, der, wie bereits angeschnitten, schon Theodor Kocher nicht leichtfiel und auch heute noch eine Anzahl von Komplikationen bereithält, um deren Vermeidung und Minimierung sich die endokrine Chirurgie bemüht.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit sollte die Inzidenz des Schilddrüsenkarzinoms bei Patienten mit Morbus Basedow und Hashimoto-Thyreoiditis untersucht werden. Darüber hinaus wurden mögliche Risikofaktoren für die Entwicklung des Karzinoms und die chirurgische Therapie der Patienten evaluiert. Auch die Diagnostik der Schilddrüse hinsichtlich Autoimmunerkrankung und Karzinom wurde einer Betrachtung unterzogen.

## 2. Material und Methode

Die vorliegende retrospektive Studie wurde an der Helios Klinik Schkeuditz durchgeführt. Diese Einrichtung ist als akademisches Lehrkrankenhaus der medizinischen Fakultät der Universität Leipzig akkreditiert.

### 2.1 Datenbank und Studienprotokoll

Zur Gewinnung der relevanten Patientendaten diente das Krankenhausinformationssystem SAP. Diesem wurde das Protokoll der Operation, der Befund der histopathologischen Untersuchung der Schilddrüse (Institut für Pathologie, Universität Leipzig) und in einzelnen Fällen exstirpierter Lymphknoten, relevante Laborparameter und der Arztbrief des einzelnen Patienten entnommen. In einzelnen Fällen war es möglich über die elektronische Akte des Patienten das Prämedikationsprotokoll (Klinik für Anästhesie, Intensivtherapie und Schmerzmedizin, Helios Klinik Schkeuditz) abzurufen. Die archivierte Akte stand für die im Jahr 2013 operierten Patienten zur Verfügung. Sie enthielt über den Inhalt der elektronischen Akte hinaus Laborparameter in Briefen zuweisender Fachärzte, darunter Radiologen, Nuklearmediziner, Endokrinologen und Hausärzte. Der HNO-ärztliche Befund vor und nach der Operation konnte in der archivierten Akte eingesehen werden. Befunde bildgebender Verfahren, konkret <sup>99m</sup>Tc-Szintigraphie, MIBI-Szintigraphie und Sonographie, standen in der archivierten Akte zur Verfügung. Die archivierte Akte enthielt, sofern durchgeführt, den zytologischen Befund einer Feinnadelaspirationscytologie. Das Protokoll der Untersuchung bei Aufnahme des Patienten war in der archivierten Akte vorhanden und wurde zur Gewinnung von Informationen herangezogen. Briefe und Befunde einzelner Patienten wurden in den Akten der zuweisenden Kollegen eingesehen.

Eine Literaturrecherche zur Inzidenz eines Schilddrüsenkarzinoms bei Morbus Basedow und Hashimoto-Thyreoiditis wurde durchgeführt. Für die Recherche der Inzidenzen wurde die Datenbank *PubMed* des *National Center for Biotechnology Information* (NCBI) genutzt. Die eingesetzten Suchbegriffe waren: Graves' Disease Thyroid Cancer, Hashimoto Thyroid Cancer, Papillary Thyroid Cancer Hashimoto, Papillary Thyroid Cancer Graves und Autoimmune Thyroid Cancer.

Bei dem Studienprotokoll handelt es sich um eine retrospektive Kohortenstudie. Sie ist geeignet die epidemiologische Maßzahl der Inzidenz zu erfassen.

## *2.2 Patienten und Einschlusskriterien*

Die in der Studie verwendeten Daten wurden für den Zeitraum vom 1. Januar 2006 bis zum 31. Dezember 2013 erhoben. In dieser Zeitspanne wurden in der Abteilung für endokrine Chirurgie der Helios Klinik Schkeuditz 4344 Schilddrüsenresektionen durchgeführt. Es konnten darunter 77 Patienten mit Hashimoto-Thyreoiditis und 112 Patienten mit Morbus Basedow identifiziert werden. Es wurden darunter alle Patienten mit einer der folgenden Diagnosen nach der ICD-10 GM-Version untersucht:

- C73 (bösartige Neubildung der Schilddrüse)
- E05.0 (Hyperthyreose mit diffuser Struma)
- E06.3 (Autoimmunthyreoiditis)

295 Patienten hatten eine Diagnose E05.0 oder E06.3. 335 Patienten hatten eine Diagnose C73. Von diesen 630 Patienten wurden in die Studie nur diejenigen Patienten eingeschlossen, bei denen in der histopathologischen Begutachtung im Unterpunkt „Kommentar“ eine Hashimoto-Thyreoiditis oder einen Morbus Basedow diagnostiziert wurde. Das Vorliegen eines histopathologischen Befundes setzte den chirurgischen Eingriff voraus. Die Operation an der Schilddrüse stellte ein Einschlusskriterium dar. 77 Patienten mit einer Hashimoto-Thyreoiditis und 112 Patienten mit einem Morbus Basedow fanden Eingang in die Studie. Patienten bei denen im histopathologischen Befund keine eindeutige Diagnose einer Hashimoto-Thyreoiditis oder eines Morbus Basedow gestellt wurde, wurden von der weiteren Auswertung ausgeschlossen.

## *2.3 Parameter*

### *2.3.1 klinische Parameter und demographische Aspekte*

Das Geburtsdatum des Patienten wurde dem Arztbrief, dem Prämedikationsprotokoll, dem Operationsbericht oder dem histopathologischen Protokoll entnommen. Das Geschlecht wurde erfasst. Konnte basierend auf dem Vornamen keine sichere Festlegung des Geschlechts getroffen werden, wurde im Arztbrief über den Terminus „Ihr Patient“ oder „Ihre Patientin“ eine Zuordnung getroffen. Über die Erfassung des Operationsdatums aus dem Operationsprotokoll war die Berechnung des Alters zum Zeitpunkt des Eingriffs



möglich. Die Angabe erfolgte in Jahren, es wurde auf eine Dezimalstelle gerundet. Der Body-Mass-Index ( $\text{kg/m}^2$ ) wurde dem Prämedikationsprotokoll entnommen. Ein bestehender Nikotinabusus konnte dem Prämedikationsprotokoll und der im Protokoll der Patientenaufnahme dokumentierten Anamnese entnommen werden. Die anamnestische Angabe des Nikotinabusus wurde auf nominalem Skalenniveau registriert.

Lag der formulierte Verdacht oder die Diagnose einer Hashimoto-Thyreoiditis oder eines Morbus Basedow zum präoperativen Zeitpunkt vor, wurde die Information nominalskaliert erfasst. Der Arztbrief, der Unterpunkt „Klinisch“ der histopathologischen Begutachtung und in Fällen in denen die archivierte Akte verfügbar war das Untersuchungsprotokoll der Patientenaufnahme, wurden nach Angaben hinsichtlich präoperativ diagnostizierter Knoten untersucht. Bei einer präoperativen Diagnose von einem oder mehreren Knoten der Schilddrüse wurde die Information auf nominalskaliertem Niveau erfasst. Konnte in den oben genannten Dokumenten kein Hinweis auf präoperativ diagnostizierte Knoten gefunden werden, registrierte man das als klinischen Befund einer Struma parenchymatosa. War in einem Befund des Patienten präoperativ die definitive Diagnose eines Schilddrüsenkarzinoms formuliert worden, wurde diese Information auf Nominalskalenniveau erfasst.

### *2.3.2 Laborchemische Daten*

Die Laborchemischen Daten wurden auf Verhältnisskalenniveau festgehalten. Es wurde der basale Wert des Thyreoidea-stimulierenden Hormons (mU/l) im Serum registriert. Der Referenzbereich wurde zwischen 0,4 – 4 mU/l festgelegt. Der TSH-Spiegel wurde in 75 µl Serum mit einem immunometrischen Assay bestimmt. Die Werte für die freien Schilddrüsenhormone im Serum (Trijodthyronin und Tetrajodthyronin) wurden registriert. Der Referenzbereich für fT3 war 2,8-6,5 pmol/l, für fT4 11,5-22,7 pmol/l. fT3 wurde mittels eines kompetitiven Immunoassays in 100 µl Serum gemessen. fT4 wurde mittels eines kompetitiven Immunoassays in 10 µl Serum gemessen.

Die Schilddrüsenautoantikörper gegen Thyreoglobulin (Tg-AK) im Serum wurden akquiriert. Der Referenzbereich für Frauen lag < 100 U/ml, für Männer < 60 U/ml. Die Bestimmung erfolgte mithilfe eines Elektrochemilumineszenzimmunoassays in 10 µl Serum mit Roche Cobas® Modular Analyzer Series. Der Antikörpertiter gegen das Enzym Thyreoperoxidase (anti-TPO-AK) in Serum fand Eingang. Als positiv wurde ein Wert > 35

U/ml angenommen. Gemessen wurde der anti-TPO-AK-Spiegel mit einem immunometrischen Assay in 5 µl Serum.

Der Titer des TSH-Rezeptor-Antikörper (TRAK) wurde bei den 112 Patienten mit Morbus Basedow registriert. Für die 77 Patienten mit Hashimoto-Thyreoiditis wurde er nicht erfasst. Der cut-off-Wert betrug 1,75 U/l. Die Bestimmung des TRAK erfolgte im Serum. Die Messung erfolgte via überbrückendem 2-Schritt-Immunoassay (Überbrückung von Bindungs- und Signalrezeptor durch TRAK) in 50 µl Serum. TSH, fT3, fT4, anti-TPO und TRAK wurden mit Siemens Immulite 2000 ® bestimmt.

Der Serumspiegel des Calciums (Ca i.S.) im engsten zeitlichen Abstand vor sowie nach dem Eingriff wurde aufgenommen. Bei Patienten die sich mehreren Eingriffen unterzogen wurde die dem ersten Eingriff am nächsten zuvor liegende Messung und die dem letzten Eingriff als nächstes folgende Messung als prä- bzw. postoperativer Wert registriert. Als eine Hypocalcämie wurde ein Ca i.S. < 2,2 mmol/l bezeichnet. Die obere Grenze des Referenzbereiches betrug 2,6 mmol/l. Der Ca i.S.-Wert wurde mittels photometrischer Messung mit Siemens Dimension Xpand ® in 50-100 µl Serum bestimmt.

### *2.3.3 Chirurgische Aspekte*

Dem Operationsprotokoll wurde das operative Vorgehen entnommen. Es wurden totale Thyreoidektomie, near-total Thyreoidektomie, Hemithyreoidektomie mit kontralateral-subtotaler Resektion (OP nach Dunhill), Hemithyreoidektomie und subtotale Resektion unterschieden. Als zweizeitiger Eingriff wurden Operationen erfasst, die aufgrund eines Signalabbruchs des intermittierenden Neuromonitorings beendet und nach HNO-ärztlichem Konsil oder Ausheilung einer bestehenden unilateralen Stimmbandparese an unserer Klinik vervollständigt wurden. Die Information über einen vorzeitigen Operationsabbruch aufgrund eines Signalverlustes des Neuromonitorings wurde dem Operationsbericht entnommen. Ein zweizeitiger Eingriff war auch die Komplettierung nicht-totaler Thyreoidektomien und/oder die Neck Dissection an unserer Einrichtung bei histopathologischem Befund eines Schilddrüsenkarzinoms. Eine Komplettierungsoperation wurde als vervollständigende Resektion der Schilddrüse nach vorheriger Operation an einer externen Einrichtung verstanden. Eine Auflistung der Eingriffe und ihrer Charakteristika zeigt Tab. 1.

Zugangsweg aller Eingriffe war der Kochersche Kragenschnitt, ein 2-5cm breiter Schnitt der 1cm oberhalb der Incisura jugularis des Sternums in transversaler Ebene geführt wird. Alle Eingriffe wurden unter intermittierendem Neuromonitoring von N. laryngeus recurrens und N. vagus durchgeführt. Es wurde das Gerät *Avalanche XT* der Firma *Dr. Langer Medical* verwendet. Die Operation wurde unter Verwendung der Lupenbrille mit einer 2,5fachen Vergrößerung vorgenommen.

Komplikationen des Eingriffs an der Schilddrüse wurden nominalskaliert erfasst. Eine vorliegende Lähmung des Nervus laryngeus recurrens konnte durch den HNO-ärztlichen Befund in der archivierten Akte festgestellt werden. War dieser nicht verfügbar, gab der Arztbrief der elektronischen Akte Aufschluss über die Phonation des Patienten zum Zeitpunkt der Entlassung. War eine nach der Operation aufgetretene heisere Phonation dokumentiert, wurde eine Parese des N. laryngeus recurrens angenommen. Eine Nachblutung wurde als solche registriert, wenn ihre Stillung einer Recervikotomie bedurfte. Diese Information wurde dem Operationsbericht des Patienten entnommen. Als symptomatische Hypocalcämie wurde ein postoperativer Ca i.S.  $< 2,2\text{mmol/l}$  in Kombination mit einem der folgenden klinischen Symptome bezeichnet: Kribbelparästhesien der Finger, Pfötchenstellung der Hände, positives Zeichen nach Chvostek oder Trousseau. Der Arztbrief des Patienten wurde in allen Fällen auf diese Symptome hin durchsucht. Wurde ein postoperativer Ca i.S.  $< 2,2\text{ mmol/l}$  gemessen ohne, dass im Arztbrief klinische Symptome dokumentiert wurden, nahm man eine asymptomatische Hypocalcämie an.

**Tab. 1:** Auflistung des Resektionsausmaßes mit ergänzender Erklärung

<i>Resektionsausmaß</i>	<i>Anmerkungen</i>
<i>totale Thyreoidektomie</i> <i>near-total Thyreoidektomie</i>	ein- oder beidseitige Gewebereste von insgesamt weniger als 2g
<i>Operation nach Dunhill</i>	einseits total + kontralateral-subtotal
<i>Hemithyreoidektomie</i> <i>subtotaler Eingriff</i> <i>zweizeitiger Eingriff</i>	Komplettierung und/oder Neck Dissection bei malignem Befund oder Fortführen des Eingriffs nach Signalverlust im Neuromonitoring
<i>Komplettierungsoperation</i>	Resektion nach länger zurückliegendem Eingriff an externer Einrichtung

#### *2.3.4 Histopathologische Ergebnisse*

Für alle 189 Patienten lag die pathologische Begutachtung vor. Das Präparat wurde dem Institut für Pathologie der Universität Leipzig zugesandt. Dafür wurde es in einer 4%igen Formalinlösung fixiert und in Paraffin eingebettet. Die Hämatoxylin-Eisen- Färbung fand Anwendung. Die Schnelleinbettung ermöglichte das Vorliegen eines endgültigen histopathologischen Befundes innerhalb von 24 Stunden. Dem Unterpunkt „Makroskopisch“ wurde das Gewicht des Präparates (g) auf Verhältnisskalenniveau und das Vorhandensein makroskopischer Knoten auf nominalem Skalenniveau entnommen. Waren einer oder mehrere makroskopische Knoten dokumentiert, wurde der größte gemessene Durchmesser (cm) erfasst. Bei Vorhandensein makroskopischer Knoten wurde die histopathologische Diagnose Struma nodosa gestellt. Fehlten makroskopische Knoten ging man von einer Struma parenchymatosa aus. Bei zweizeitigen Operationen wurden die Gewichte der einzelnen Teilpräparate addiert um das tatsächliche Gewicht des Organs zu erhalten.

Dem Punkt „Kommentar“ wurde entnommen, ob ein Morbus Basedow bzw. eine Hashimoto-Thyreoiditis vorlag und welche Dignität der Befund aufwies. Wurde ein Schilddrüsenkarzinom diagnostiziert, entnahm man dem histopathologischen Befund unter „Tumorklassifikation“ die Stadieneinteilung nach der TNM-Klassifikation von 1996 und 2010 und die R-Klassifikation. Die TNM-Klassifikation umfasste die Einteilung des Primärtumors nach Größe und Ausdehnung, den Lymphknotenbefall und die Fernmetastasierung, den

Einbruch in Lymphgefäße und venöse Gefäße. Die R-Klassifikation gab Aufschluss über Tumorresiduen. Im Falle maligner Dignität wurde dem Unterpunkt „Kommentar“ die Entität des Schilddrüsenkarzinoms entnommen und ordinalskaliert erfasst. Es wurden das papilläre, follikuläre, mäßig-differenzierte, medulläre und anaplastische Schilddrüsenkarzinom unterschieden. Der Subkategorie „Klinisch“ konnte in einzelnen Fällen der Befund einer Feinnadelpunktionscytologie oder der funktionelle Status eines Herdbefundes in der Szintigraphie entnommen werden.

### *2.3.5 Komorbiditäten*

Alle verfügbaren Dokumente des Patienten wurden nach Autoimmunerkrankungen durchsucht. Basierend auf einer Literaturrecherche mit PubMed wurde eine Liste von Autoimmunerkrankungen erstellt, die mit dem Morbus Basedow und der Hashimoto-Thyreoiditis vergesellschaftet sein können. Diese wurden ordinalskaliert erfasst. Es handelte sich dabei um:

- Diabetes mellitus Typ I
- Zöliakie/Autoimmunenteropathie
- Sarkoidose
- Typ A-Gastritis
- Urtikaria
- Rheumatoide Arthritis
- Systemischer Lupus erythematodes
- Morbus Addison
- Vitiligo
- Sjögren-Syndrom
- Myasthenia gravis
- CREST-Syndrom/Sklerodermie
- Primär biliäre Zirrhose
- Mixed connective tissue diseases
- Psoriasis

Lag eine Autoimmunerkrankung vor, die in der Liste nicht aufgeführt war, wurde sie als „Sonstige“ registriert. Ein bestehender Nikotinabusus konnte dem Prämedikationsprotokoll und der im Protokoll der Patientenaufnahme dokumentierten Anamnese entnommen

werden. Die anamnestische Angabe des Nikotinabusus wurde auf nominalem Skalenniveau registriert. Lag in der Vorgeschichte des Patienten eine Krebserkrankung vor, welche nicht die Schilddrüse betraf, wurde die Information auf Nominalskalenniveau erfasst.

### *2.3.6 Bildgebung und Feinnadelaspirationscytologie*

Lag der Befund einer  $^{99m}\text{Tc}$ -Schilddrüsenszintigraphie vor wurde das Ergebnis aufgenommen. Man unterschied zwischen dem Vorliegen und Fehlen von Herdbefunden. Die Herdbefunde wurden unterteilt in kalte Knoten, wenn im Befundbericht eine fokale Minderspeicherung beschrieben wurde und heiße Knoten, wenn eine fokale Mehrspeicherung vorlag. Der  $^{99m}\text{Tc}$ -Uptake (%) wurde auf Verhältnisskalenniveau erfasst. Normwertig war ein Uptake unter 2%. Bei Jodmangel kann der obere Grenzwert auf 5% erhöht werden. Ein Uptake über 5% galt in jedem Fall als erhöht.

Das Ergebnis einer durchgeführten Schilddrüsentumorszintigraphie mit 2-Methylisobutyl-isonitril (MIBI) wurde registriert. Bei Äußerung eines Karzinomverdachts im Befundbericht der MIBI-Szintigraphie wurde dieser nominalskaliert erfasst.

Wurde eine Feinnadelpunktion durchgeführt registrierte man ihr Ergebnis. Es fand eine fünfstufige-Klassifikation zur Bewertung des Ergebnisses Anwendung [57] (s. Tab. 2).

Das Resultat einer präoperativ durchgeführten Schilddrüsenultraschallsonographie wurde in die Datenbank aufgenommen. Die Beschaffenheit des Inhalts vorhandener Knoten wurde erfasst. Es wurde unterschieden zwischen echoreichen Knoten bzw. solidem Inhalt, echokomplexen Knoten bzw. gemischtem Inhalt und echoarmen bzw. zystischen Knoten. Referenz für die Echogenität der Knoten war das umgebende Schilddrüsengewebe. Nominalskaliert wurde die Angabe über das Vorhandensein einer Kapsel des Knotens registriert. Die Beschaffenheit eines Randsaums wurde bewertet. Man unterschied einen scharfen und unscharfen Randsaum voneinander. Die Echogenität des Organs wurde registriert. Es wurden hypo-, iso- und hyperechogene Parenchymechogenität unterschieden. Als Referenz diente die Echogenität der Glandula submandibularis. Lagen Verkalkungen von Knoten vor, wurde die Information nominalskaliert erfasst. Angaben über die Größe der Kalzifikationen wurden registriert. War die Verkalkung im größten Durchmesser bis 1mm groß wurde eine Mikroverkalkung angenommen. Überschritt der größte Durchmesser der Verkalkung 1mm wurde eine Makroverkalkung registriert.

**Tab. 2:** Fünfstufige Klassifikation des Ergebnisses einer Feinnadelpunktion [57]

<i>Befundkategorie    Zytologischer Befund</i>	
/	Technisch inadäquat
//	Zytologisch benigne
///	Follikuläre Neoplasie
IV	Malignomverdacht
V	Zytologisch sicher maligne

#### *2.4 Statistik und Datenauswertung*

Die Erstellung der Datenbank erfolgte mit Microsoft Excel. Für Statistische Berechnungen wurde IBM SPSS Statistics 23 verwendet.

Qualitative Merkmale wurden mit dem Chi-Quadrat-Test verglichen. Für den Vergleich quantitativer Merkmale fand Student's t-Test Anwendung. Die Überprüfung der Normalverteilung vor der Durchführung von Student's t-Test wurde mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test vorgenommen. Bei einem p-Wert <0,05 wurde Signifikanz angenommen.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Klinische Parameter und demographische Aspekte

Es wurden Alter zum Zeitpunkt des Eingriffs und Geschlecht erfasst. Als Maß für den Ernährungszustand wurde der BMI erhoben. Prä- und postoperativer Befund bezüglich zugrundeliegender Autoimmunerkrankung und Knoten wurden aufgezeichnet, um klinischen und pathologischen Befund auf Kongruenz untersuchen zu können.

Das durchschnittliche Alter der 112 Patienten mit Morbus Basedow betrug 45,8 Jahre zum Zeitpunkt der Operation. Bei allen 112 Patienten wurde ein operativer Eingriff an der Schilddrüse durchgeführt. Der bestehende Morbus Basedow war am Operationstag bei 97,3% (109/112) bekannt. In den verbleibenden 2,7% (3/112) findet sich anhand präoperativer Aufzeichnungen kein Verdacht hinsichtlich der Erkrankung. 19,6% dieser Population waren weiblich, 80,4% männlich. Der durchschnittliche Body-Mass-Index (BMI) belief sich auf 27,71 kg/m<sup>2</sup>. Betrug er im weiblichen Patientengut 27,03 kg/m<sup>2</sup>, war er im männlichen bei 29,62 kg/m<sup>2</sup> (p= 0,136). Postoperativ-histopathologisch gesicherte, makroskopisch sichtbare Knoten konnten in 44,3% (35/79) auch präoperativ detektiert werden. Präoperativ durchgeführte Untersuchungen konnten in keinem der Fälle eine definitive Karzinomdiagnose sichern. Histopathologisch bestätigte Karzinome fanden sich in 7,1% (8/112) der Patienten mit Morbus Basedow (s. Kap. 3.7, Tab. 6).

In der Gruppe der 77 Patienten mit Hashimoto-Thyreoiditis betrug der Altersdurchschnitt zum Operationszeitpunkt 47,3 Jahre. Auch in dieser Gruppe unterzogen sich alle betrachteten Patienten einem operativen Eingriff an der Schilddrüse. Klinisch war die histopathologisch verifizierte Hashimoto-Thyreoiditis bei 68,8% (53/77) diagnostiziert worden. Bei 31,2% (24/77) war präoperativ kein Anhalt für eine Hashimoto-Thyreoiditis formuliert worden. Der Anteil der weiblichen Patienten belief sich auf 89,6%, der der männlichen auf 10,4%. Der BMI betrug im Mittel 27,67 kg/m<sup>2</sup> (männlich 27 kg/m<sup>2</sup> vs weiblich 27,75 kg/m<sup>2</sup>; p=0,743). Eine Knotenstruma, sowohl uni- als auch multinodulär, welche histopathologisch nachweisbar war, wurde präoperativ in 100% (74/74) diagnostiziert. Die präoperative Untersuchung und Diagnostik stellte bei keinem der Patienten eine definitive Karzinomdiagnose. In der histopathologischen Aufarbeitung lag die Inzidenz eines Schilddrüsenkarzinoms bei 16,9% (13/77) (s. Kap. 3.7, Tab. 6).



**Tab. 3:** Geschlechtsbezogener Vergleich klinischer und histopathologischer Aspekte innerhalb der Gruppen mit Hashimoto-Thyreoiditis bzw. Morbus Basedow

	Hashimoto-Thyreoiditis			Morbus Basedow		
	♂	♀	p-Wert	♂	♀	p-Wert
Alter (Jahre)	50	47	0,613	46,1	45,7	0,927
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	27	27,75	0,743	29,62	27,03	0,136
Präoperative HT-/MB-Diagnose; n (%)	7 (87,5)	46 (66,7)	0,228	22 (100)	87 (96,7)	0,385
Präoperativ Knoten; n (%)	7 (87,5)	67 (97,1)	0,184	11 (50)	37 (41,1)	0,450
Histopathologisch Knoten; n (%)	6 (75)	64 (92,8)	0,098	13 (59,1)	66 (73,3)	0,189
Präoperativ Karzinom; n (%)	0	0	-	0	0	-
Histopathologisch Karzinom; n (%)	2 (25)	11 (15,9)	0,517	2 (9,1)	6 (6,7)	0,692
Total	8	69		22	90	

**Tab. 4:** Vergleich klinischer Befunde der Patienten mit Morbus Basedow in Abhängigkeit vom histopathologisch festgestellten Knotenprofil (Struma nodosa vs Struma parenchymatosa)

Basedow-Patienten	mit Knoten	ohne Knoten	p-Wert
Alter (in Jahren)	47,3	42,1	0,065
Männlich; n (%)	13 (16,5)	9 (27,3)	0,189
Weiblich; n (%)	66 (83,5)	24 (72,7)	0,189
BMI (in kg/m <sup>2</sup> )	29,02	25,46	0,052
Präoperative MB-Diagnose; n (%)	76 (96,2)	33 (100)	0,256
Präoperativ Knoten; n (%)	36 (45,6)	12 (36,4)	0,369
Präoperativ Karzinom; n (%)	0	0	-
Total	79	33	

**Tab. 5:** Vergleich klinischer Befunde der Patienten mit Hashimoto-Thyreoiditis in Abhängigkeit vom histopathologisch festgestellten Knotenprofil (Struma nodosa vs Struma parenchymatosa)

<i>Hashimoto-Patienten</i>	<i>mit Knoten</i>	<i>ohne Knoten</i>	<i>p-Wert</i>
<i>Alter (Jahre)</i>	47,9	41,5	0,280
<i>Männlich; n (%)</i>	6 (8,5)	2 (33,3)	0,098
<i>Weiblich; n (%)</i>	65 (91,5)	4 (66,7)	0,098
<i>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</i>	27,9	20,1	
<i>Präoperative HT-Diagnose; n (%)</i>	48 (67,6)	5 (83,3)	0,876
<i>Präoperativ Knoten; n (%)</i>	71 (100)	3 (50)	0,000
<i>Präoperativ Karzinom; n (%)</i>	0	0	-
<i>Total</i>	71	6	

**Tab. 6:** Vergleich schilddrüsenpezifischer Befunde und demographischer Parameter zwischen den Gruppen mit Morbus Basedow und Hashimoto-Thyreoiditis

	<i>Basedow</i>	<i>Hashimoto</i>	<i>p-Wert</i>
<i>Alter (Jahre)</i>	45,8	47,3	0,459
<i>Männlich; n (%)</i>	22 (19,6)	8 (10,4)	0,087
<i>Weiblich; n (%)</i>	90 (80,4)	69 (89,6)	0,087
<i>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</i>	27,71	27,67	0,981
<i>Präoperative MB-/HT-Diagnose; n (%)</i>	109 (97,3)	53 (68,8)	0,000
<i>Präoperativ Knoten; n (%)</i>	48 (42,9)	74 (96,1)	0,657
<i>Histopathologisch Knoten; n (%)</i>	79 (70,5)	71 (92,2)	0,001
<i>Präoperativ Karzinom; n (%)</i>	0	0	-
<i>Histopathologisch Karzinom; n (%)</i>	8 (7,1)	13 (16,9)	0,036
<i>Total</i>	112	77	

### *3.2 Bildgebung und Feinnadelaspirationscytologie*

Von diagnostischer Relevanz und therapeutischer Konsequenz sind die bildgebenden Verfahren und die Feinnadelaspirationscytologie (FNAC) der Schilddrüse. An erster Stelle steht bisher die Sonographie in deren Konsequenz sich die weitere Diagnostik anschließt [38, 42]. Zur Klärung des funktionellen Status des gesamten Organs und von Knoten eignet sich die Szintigraphie mit  $^{99m}\text{Tc}$ . Zur Dignitätsbestimmung von Knoten kann die  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI-Szintigraphie herangezogen werden [37].

In der Gruppe der Patienten mit Morbus Basedow führte man an 48,2% (54/112) eine Szintigraphie mit  $^{99m}\text{Tc}$  durch. Im Durchschnitt betrug der  $^{99m}\text{Tc}$ -Uptake dabei 6,70% (männlich 5,46% vs weiblich 7,13%;  $p=0,395$ ). Von diesen 54 Untersuchungen ergaben 16,7% (9/54) einen heißen Knoten oder eine multifokale Autonomie, an den verbleibenden 11,1% (6/54) zeigten sich szintigraphisch kalte Areale. An den übrigen 72,2% (39/54) zeigte sich kein Herdbefund.

Ein sonographischer Befund lag bei 51,8% (58/112) der Patienten vor. Die Beschreibung der Echogenität fand sich in 53/58 Fällen. Die Echogenität der Schilddrüse wurde dabei in keinem Fall als hyperechogen, bei 28,3% (15/53) als isoechogen und in 71,7% (38/53) als hypoechogen beschrieben. Das Parenchym kam im Vergleich mit HT signifikant häufiger echoarm zur Darstellung ( $p=0,03$ ). Als Referenz diente dabei die Echogenität der Glandula submandibularis. Aussagen zu Kapseln, welche vorhandene Knoten umgaben, wurden nicht getroffen. Der Randsaum wurde in keinem der Fälle beschrieben. Der Befund einer Verkalkung war keinem der Fälle zu entnehmen. Über den Inhalt vorhandener Knoten wurden in 14/112 Fällen eine Aussage getroffen. Aussagen über den Inhalt der Knoten zeugten in 7,1% (1/14) von solidem Gewebe, in 21,4% (3/14) von zystischen Eigenschaften. 71,4% (10/14) der Befunde imponierten als Knoten gemischten Inhalts.

Das Ergebnis einer Feinnadelbiopsie sonographisch aufgedeckter und unklarer oder suspekter Befunde lag bei 0,89% (1/112) der Patienten vor. Der allgemein gängigen fünfstufigen Klassifikation folgend [57] (s. Tab. 2) fanden sich dabei 100% (1/1) vereinbar mit einem Befund der Kategorie I.

An keinem der Patienten lag der Befund einer  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI-Szintigraphie zur Detektion von thyreoidalen Malignomen vor.

An den Patienten mit Hashimoto-Thyreoiditis lag in 76,6% (59/77) der Fälle der Befund einer Szintigraphie der Schilddrüse vor. Von ihnen zeigten 3,4% (2/59) heiße Knoten oder multifokale Autonomien, bei 86,4% (51/59) hingegen imponierten szintigraphisch kalte

Knoten. Der durchschnittliche  $^{99m}\text{Tc}$ -Uptake betrug in dieser Gruppe 1,28%. 10,2% (6/59) Patienten zeigten keinen Herdbefund. Verglichen mit der Gruppe mit Morbus Basedow war die Rate an Szintigraphiebefunden ohne Herdbefund signifikant geringer ( $p=0,000$ ).

In dieser Kohorte lag in 46,8% (36/77) ein sonographischer Befund vor. Die Echogenität des Schilddrüsenparenchyms wurde in 32,5% (25/77) beschrieben. Dabei stellten sich 0% (0/25) der Organe hyperechogen, 64% (16/25) isoechogen und 36% (9/25) hypoechogen dar. Das Parenchym kam im Vergleich mit MB signifikant häufiger isoechogen zu Darstellung ( $p=0,03$ ). Aussagen zu vorhandenen Knoten lagen in 39% (30/77) der Fälle vor. Dabei konnte keiner der Befundbeschreibungen eine Information über Kapsel, Randsaum oder Verkalkungen entnommen werden. Der Inhalt vorhandener Knoten war in 3,3% (1/30) der Fälle solide und bei 30% (9/30) zystisch. Knoten gemischten Inhalts kamen in 66,7% (20/30) zur Darstellung.

Die Durchführung einer Feinnadelbiopsie fand bei 14,3% (11/77) der Patienten statt. Es ergaben sich dabei 9,1% (1/11) der Befunde vereinbar mit Kategorie I, 36,4% (4/11) mit Kategorie II und 54,5% (6/11) waren Kategorie III zuzuordnen. Zytologische Befunde der Kategorien IV und V konnten nicht registriert werden.

Analog zu den Patienten mit Morbus Basedow untersuchte man die Hashimoto-Gruppe auf eine gegebenenfalls durchgeführte  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI-Szintigraphie hin. Durchgeführt wurde diese an 2,6% (2/77) der Patienten. Es ergab sich in 50% (1/2) ein malignomsuspekter Befund, 50% (1/2) zeigten keinen malignomsuspekten Befund.

Die Gegenüberstellung von Patienten mit und ohne Schilddrüsenkarzinom hinsichtlich oben aufgeführter sonographischer Parameter ergab keine signifikanten Unterschiede. Für 4,8% (1/21) der Karzinompatienten stand ein sonographischer Befund zur Verfügung.

**Tab. 7:** Vergleich der Ergebnisse bildgebender Verfahren und der Feinnadelpunktioncytologie (FNAC) zwischen den Geschlechtern innerhalb der Kohorte der Patienten mit Morbus Basedow

<i>Basedow-Patienten</i>	<i>männlich</i>	<i>weiblich</i>	<i>p-Wert</i>
<i><sup>99m</sup>Tc-Szintigraphie durchgeführt (n)</i>	14	40	0,153
<i>Durchschnittlicher <sup>99m</sup>Tc-Uptake (%)</i>	5,46	7,13	0,395
<i>Kalte Knoten (n)</i>	0	6	0,213
<i>Heiße Knoten/multifokale Autonomie (n)</i>	2	7	0,839
<b><i>FNAC durchgeführt</i></b>			
- <i>Kategorie I</i>	0	1	0,619
- <i>Kategorie II</i>	-	-	-
- <i>Kategorie III</i>	-	-	-
- <i>Kategorie IV</i>	-	-	-
- <i>Kategorie V</i>	-	-	-
<b><i>MIBI-Szintigraphie</i></b>			
- <i>durchgeführt + positiv</i>	0	0	-
<i>durchgeführt + negativ</i>	0	0	-
- <i>nicht durchgeführt</i>	9	18	0,040

**Tab. 8:** Vergleich der Ergebnisse bildgebender Verfahren und der Feinnadelpunktionscytologie (FNAC) zwischen den Geschlechtern innerhalb der Kohorte der Patienten mit Hashimoto-Thyreoiditis

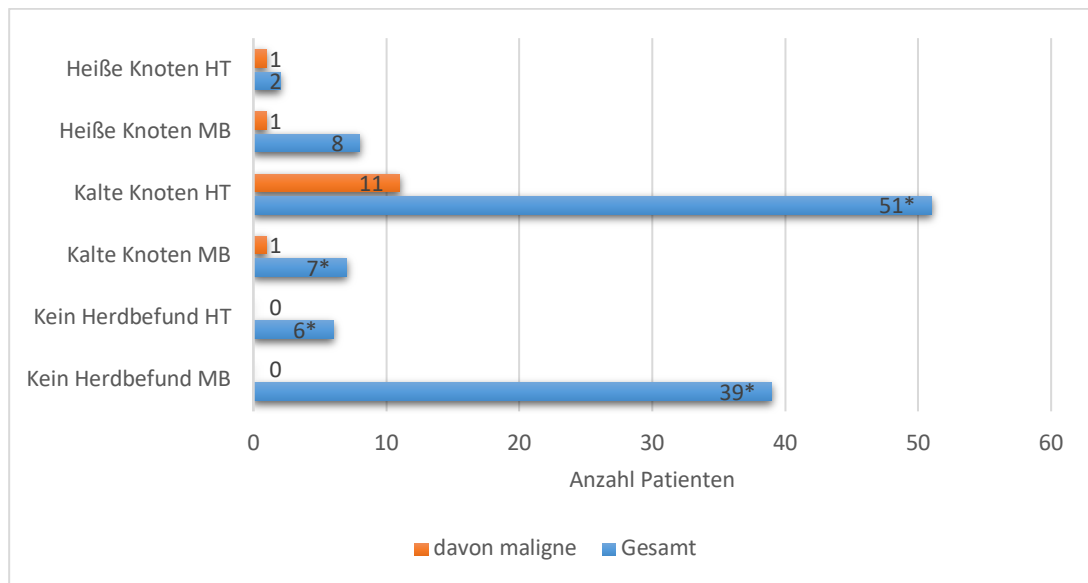
<i>Hashimoto-Patienten</i>	<i>männlich</i>	<i>weiblich</i>	<i>p-Wert</i>
<i><sup>99m</sup>Tc-Szintigraphie durchgeführt (n)</i>	5	54	0,319
<i>Durchschnittlicher <sup>99m</sup>Tc-Uptake (%)</i>	1,12	1,30	0,812
<i>Kalte Knoten (n)</i>	4	47	0,305
<i>Heiße Knoten/multifokale Autonomie (n)</i>	0	2	-
<b><i>FNAC durchgeführt</i></b>			
- <i>Kategorie I</i>	0	1	-
- <i>Kategorie II</i>	1	3	0,562
- <i>Kategorie III</i>	1	5	0,887
- <i>Kategorie IV</i>	-	-	-
- <i>Kategorie V</i>	-	-	-
<b><i>MIBI-Szintigraphie</i></b>			
- <i>durchgeführt + positiv</i>	1	0	-
- <i>durchgeführt + negativ</i>	0	1	-
- <i>nicht durchgeführt</i>	2	12	0,226

**Tab. 9:** Vergleich der FNA-Ergebnisse zwischen den Patienten mit und ohne Schilddrüsenkarzinom

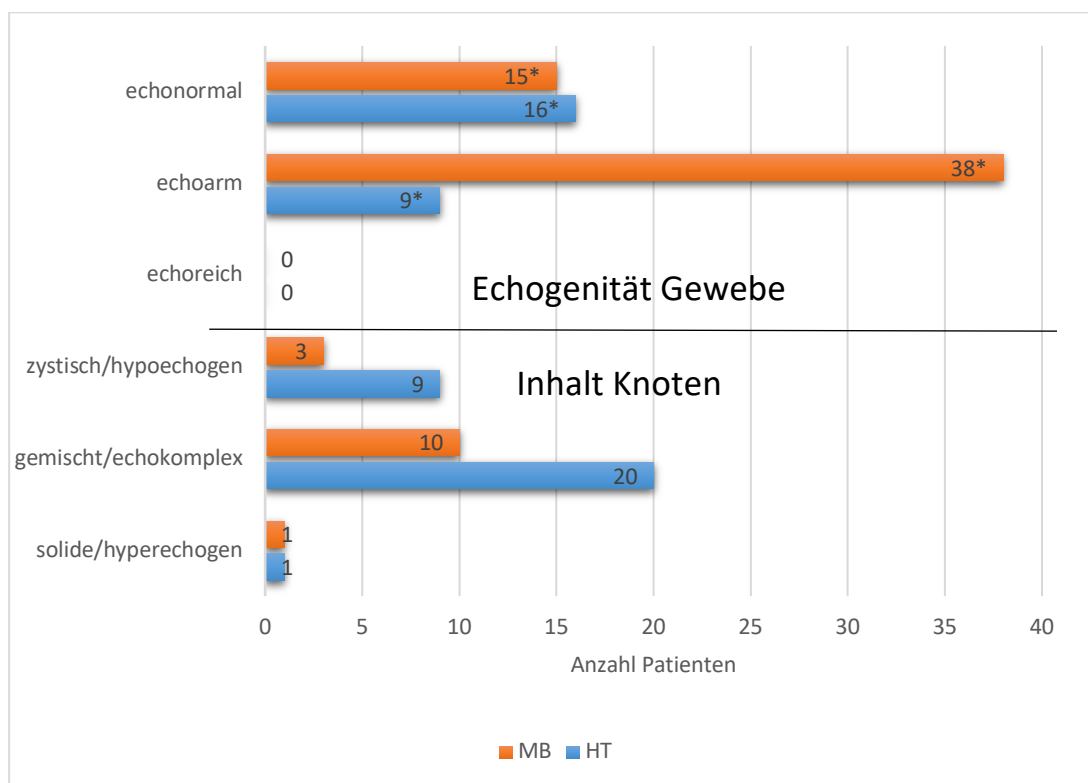
<i>FNAB-Gruppe</i>	<i>Karzinompatienten</i>	<i>Patienten ohne Karzinom</i>	<i>p-Wert</i>
<i>I</i>	0	2	-
<i>II</i>	1	3	1,000
<i>III</i>	2	4	0,505
<i>IV</i>	-	-	-
<i>V</i>	-	-	-

**Tab. 10:** Vergleich der Ergebnisse bildgebender Verfahren und der Feinnadelaspirationscytologie (FNAC) zwischen den Gruppen mit Morbus Basedow und Hashimoto-Thyreoiditis

	<i>Basedow</i>	<i>Hashimoto</i>	<i>p-Wert</i>
<i><sup>99m</sup>Tc-Szintigraphie durchgeführt (n)</i>	54	59	0,000
<i>Durchschnittlicher <sup>99m</sup>Tc-Uptake (%)</i>	6,70	1,28	0,000
<i>Kalte Knoten (n)</i>	6	51	0,000
<i>Heiße Knoten/multifokale Autonomie (n)</i>	9	2	0,117
<b><i>FNAC durchgeführt</i></b>			
- <i>Kategorie I</i>	1	1	0,020
- <i>Kategorie II</i>	0	4	-
- <i>Kategorie III</i>	0	6	-
- <i>Kategorie IV</i>	-	-	-
- <i>Kategorie IV</i>	-	-	-
<b><i>MIBI-Szintigraphie</i></b>			
- <i>durchgeführt + positiv</i>	0	1	-
- <i>durchgeführt + negativ</i>	0	1	-
- <i>nicht durchgeführt</i>	27	14	0,060



**Abb. 5:** Darstellung des szintigraphischen Befundes der Patienten mit MB bzw. HT mit anteiliger Darstellung der davon histopathologisch mit Schilddrüsenkarzinom diagnostizierten Patienten



**Abb. 6:** Vergleich der Parenchymechogenität und des Inhalts vorhandener Knoten in der Sonographie von MB und HT

*\*im Vergleich zwischen MB und HT besteht hinsichtlich des Parameters Signifikanz*



### 3.3 Chirurgische Aspekte

An allen Patienten mit Morbus Basedow und mit Hashimoto-Thyreoiditis wurde ein Eingriff an der Schilddrüse durchgeführt. Die verschiedenen Eingriffe sind im Kapitel 2.3.3 aufgeführt. Die häufigsten Komplikationen wurden erfasst. Es handelt sich dabei um die postoperative Nachblutung, eine Stimmlippenparese infolge Läsion des N. laryngeus recurrens sowie eine postoperative Hypocalcämie, sowohl symptomatisch als auch asymptomatisch [39, 40, 41].

Die häufigste durchgeführte Resektion war in der Gruppe der Basedow-Patienten die totale Thyreoidektomie 72,3% (81/112). Auch in der Gruppe der Patienten mit Hashimoto-Thyreoiditis stellte dieses operative Vorgehen den häufigsten Eingriff dar 42,9% (33/77). Der Unterschied war signifikant ( $p=0,000$ ).

Bei 17% der Basedow-Patienten wurde eine near-total Thyreoidektomie durchgeführt, in der Hashimoto-Kohorte fand ein solcher Eingriff bei 9,1% statt ( $p=0,123$ ). Einer Hemithyreoidektomie unterzog sich kein Patient mit Morbus Basedow und 23,4% (18/77) Patienten mit Hashimoto-Thyreoiditis ( $p=0,000$ ). In beiden Gruppen wurde an einigen Patienten eine Operation nach Dunhill (einseits total und kontralateral-subtotal) vorgenommen (7,8% bei HT vs 3,6% bei MB;  $p=0,203$ ). Keiner der Patienten mit Morbus Basedow, und 1,3% mit Hashimoto-Thyreoiditis unterzogen sich einer subtotalen Schilddrüsenresektion. Eine zweizeitige Operation wurde in 13 Fällen durchgeführt (11,7% bei HT vs 3,6% bei MB;  $p=0,030$ ). Ein komplettierender Eingriff in Ergänzung vorhergehender Operationen wurde an 3,6% der Basedow-Patienten und 4% der Patienten der Hashimoto-Kohorte vorgenommen ( $p=0,908$ ).

Den heute gültigen Standards entsprechend wurden die Operationen unter einem intermittierenden Neuromonitoring von N. vagus und N. laryngeus recurrens vorgenommen. Es zeigten sich bei 2,7% (3/112) der an Morbus Basedow Erkrankten und bei 3,9% (3/77) der Patienten mit Hashimoto-Thyreoiditis postoperativ klinische Zeichen einer Recurrensparese, welche in einer HNO-ärztlichen Untersuchung verifiziert wurden ( $p=0,639$ ).

Eine postoperative Nachblutung wurde bei 5,4% (6/112) der Basedow-Patienten und 2,6% (2/77) der Hashimoto-Patienten festgestellt ( $p=0,354$ ). Sie unterzogen sich in allen Fällen einer Recervikotomie zur Blutstillung. Der postoperative Wert des Ca i.S. war bei MB signifikant niedriger als bei HT (2,04 mmol/l vs 2,10 mmol/l;  $p=0,019$ ).

Klinische Zeichen einer postoperativen Hypocalcämie fanden sich bei 18 Patienten (9,1% bei HT vs 9,8% bei MB;  $p=0,896$ ). Bei allen war ein laborchemisch erniedrigter Calciumwert im Serum zu finden. In 8,1% (12/149) all jener Patienten mit postoperativer Hypocalcämie (symptomatisch und asymptomatisch) fand sich auch präoperativ ein erniedrigter Wert des Serumcalciums. Bei 89,9% (134/149) der Patienten mit symptomatischer oder asymptomatischer Hypocalcämie oder war der Wert präoperativ im Normbereich. Der Anteil der Patienten mit laborchemischer präoperativer Hypocalcämie betrug unter allen Patienten mit klinisch manifester Hypocalcämie 16,7% (3/18).

**Tab. 11:** Darstellung chirurgisch relevanter Daten der Gruppen mit Morbus Basedow und Hashimoto-Thyreoiditis im Vergleich

	<i>Basedow</i>	<i>Hashimoto</i>	<i>p-Wert</i>
<b><i>Resektionsausmaß; n (%)</i></b>			
- totale Thyreoidektomie	81 (72,3)	33 (42,9)	0,000
- near-total Thyreoidektomie	19 (17)	7 (9,1)	0,123
- Hemithyreoidektomie	-	18 (23,4)	0,000
- einseits total + kontralateral-subtotal	4 (3,6)	6 (7,8)	0,203
- subtotal	-	1 (1,3)	0,227
- Komplettierungsoperation	4 (3,6)	3 (4)	0,908
- zweizeitige Operation	4 (3,6)	9 (11,7)	0,030
Postoperative Recurrensparese n (%)	3 (2,7)	3 (3,9)	0,639
Postoperative Nachblutung; n (%)	6 (5,4)	2 (2,6)	0,354
Calcium i.S. präoperativ (mmol/l)	2,34	2,34	0,786
Calcium i.S. postoperativ (mmol/l)	2,04	2,10	0,019
Symptomatische Hypocalcämie; n (%)	11 (9,8)	7 (9,1)	0,896
Total	112	77	

**Tab. 12:** Vergleich hinsichtlich chirurgisch relevanter Daten zwischen Patienten mit asymptomatischer postoperativer Hypocalcämie und Patienten mit klinisch manifester Hypocalcämie

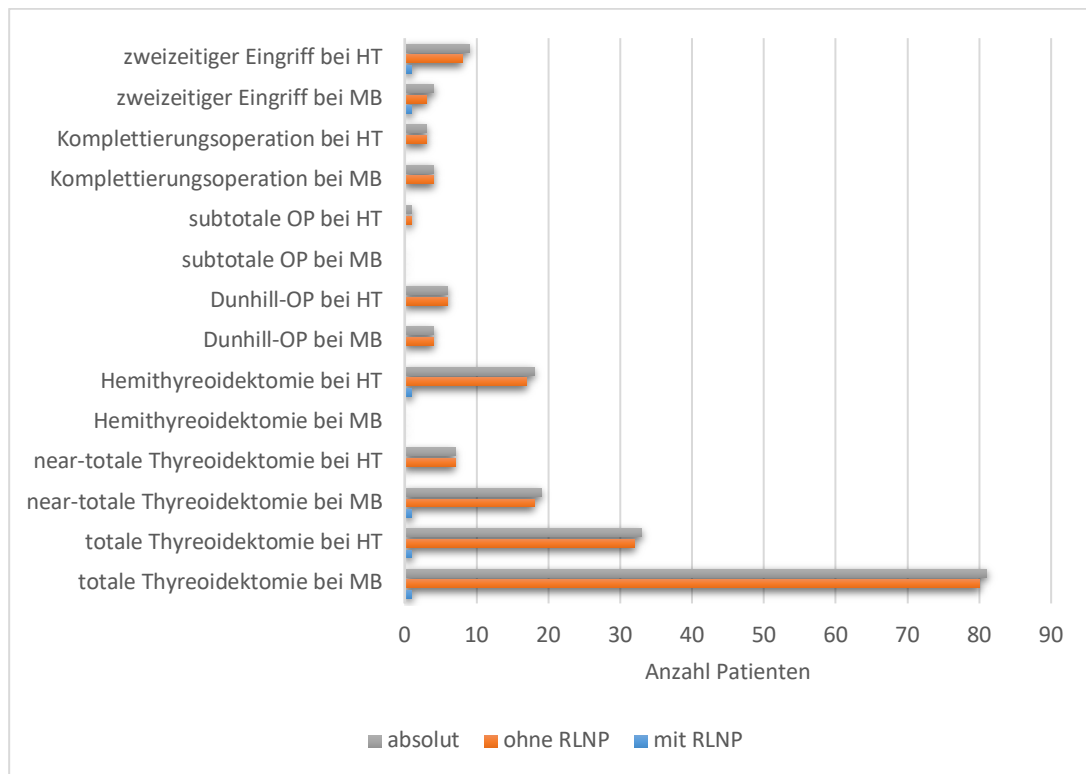
	<i>Postoperative Hypocalcämie asymptomatisch</i>	<i>Postoperative Hypocalcämie symptomatisch</i>	<i>p-Wert</i>
<i>Alter (Jahre)</i>	46,9	40,4	0,102
<i>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</i>	25,9	29,6	0,099
<i>Ca i.S. präoperativ <math>\geq 2,2</math> mmol/l; n (%)</i>	119 (90,8)	15 (83,3)	0,321
<i>Ca i.S. präoperativ <math>&lt; 2,2</math> mmol/l; n (%)</i>	12 (9,2)	3 (16,7)	0,321
<i>Totale Thyreoidektomie oder near-total Thyreoidektomie; n (%)</i>	98 (74,8)	16 (88,9)	0,186
<i>Hemithyreoidektomie; n (%)</i>	14 (9,4)	-	0,145
<i>OP n. Dunhill; n (%)</i>	7 (4,7)	-	0,315
<i>Zweizeitige OP und Komplettierungsoperation; n (%)</i>	12 (9,2)	2 (11,1)	0,790
<i>Präparatgewicht (g)</i>	42,99	57,73	0,116
<i>Nachblutung; n (%)</i>	4 (3,1)	1 (5,6)	0,580
<i>Total</i>	131	18	

**Tab. 13:** Vergleich der Patienten mit Karzinom gegenüber denen ohne Karzinom hinsichtlich chirurgischer Aspekte

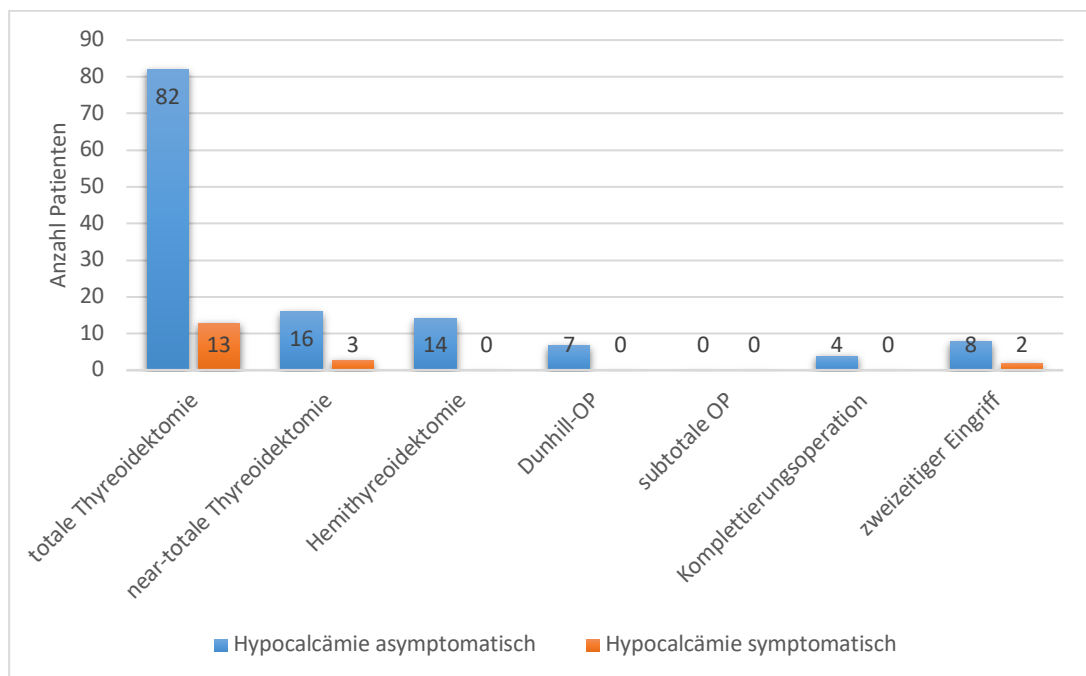
	Karzinompatienten	Patienten ohne Karzinom	p-Wert
<b>Resektionsausmaß; n(%)</b>			
Totale Thyreoidektomie oder near-total; n (%)	12 (57,1)	128 (76,2)	0,060
Hemithyreoidektomie, einseits totale + kontralateral-subtotale oder subtotale Thyreoidektomie; n (%)	-	29 (17,3)	0,039
Zweizeitiger Eingriff; n (%)	8 (38,1)	5 (3)	0,000
Komplettierungsoperation; n (%)	1 (4,8)	6 (3,6)	0,785
Postoperative Nachblutung; n (%)	1 (4,8)	7 (4,2)	0,898
Postoperative Recurrensparese; n (%)	-	6 (3,6)	0,379
Symptomatische Hypocalcämie; n (%)	3 (14,3)	15 (8,9)	0,448
Asymptomatische Hypocalcämie; n (%)	16 (76,2)	115 (68,5)	0,539

**Tab. 14:** Vergleich der Patienten mit und ohne Recurrensparese bzw. postoperativer Nachblutung hinsichtlich klinisch-demographischer sowie histopathologischer Merkmale

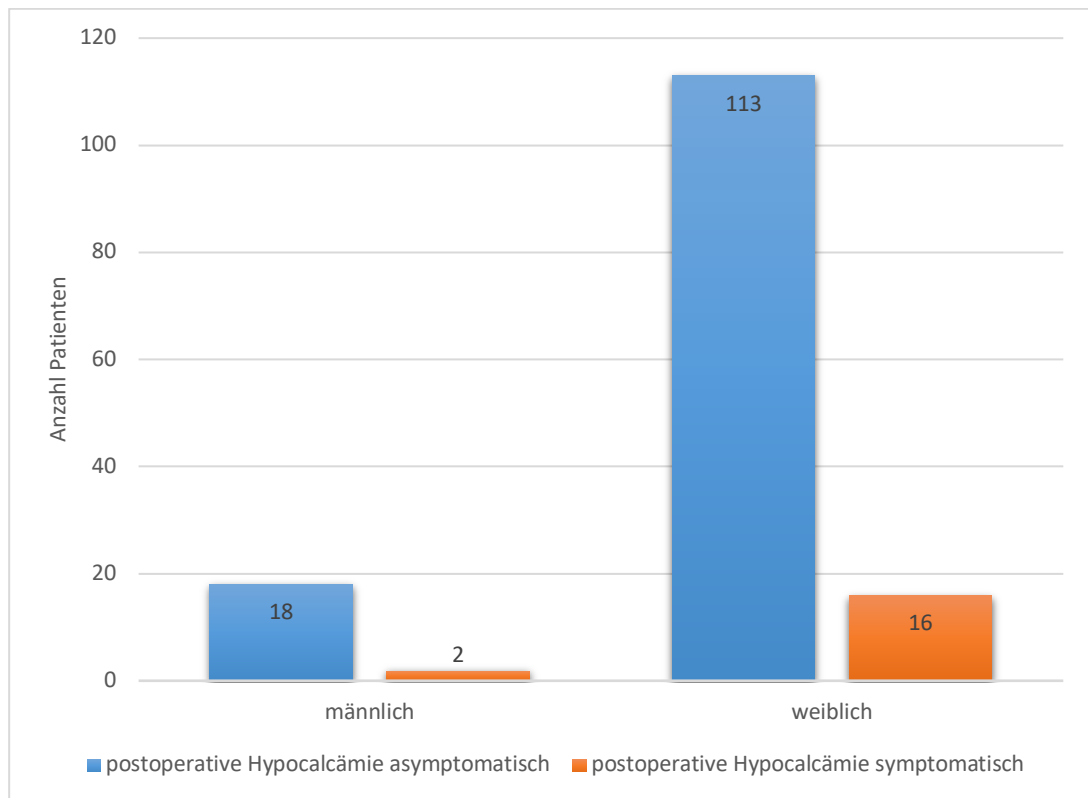
	+RLNP	-RLNP	p-Wert	+Nachblutung	-Nachblutung	p-Wert
HT; n (%)	3 (3,9)	74 (96,1)	0,639	2 (2,6)	75 (97,4)	0,354
MB; n (%)	3 (2,7)	109 (97,3)	0,639	6 (5,4)	106 (94,6)	0,354
Alter (Jahre)	52,2	46,2	0,401	52,4	46,1	0,075
Präparatgewicht (g)	58,35	42,03	0,311	49,74	42,23	0,674
Begleitende Autoimmunopathie; n	2	9	0,003	0	11	0,472
SD-Ca; n	0	21	0,379	1	20	0,898
Totale/near-total Thyreoidektomie; zweizeitige OP; n	5	148	0,880	6	147	0,661
Total	6	106		8	104	



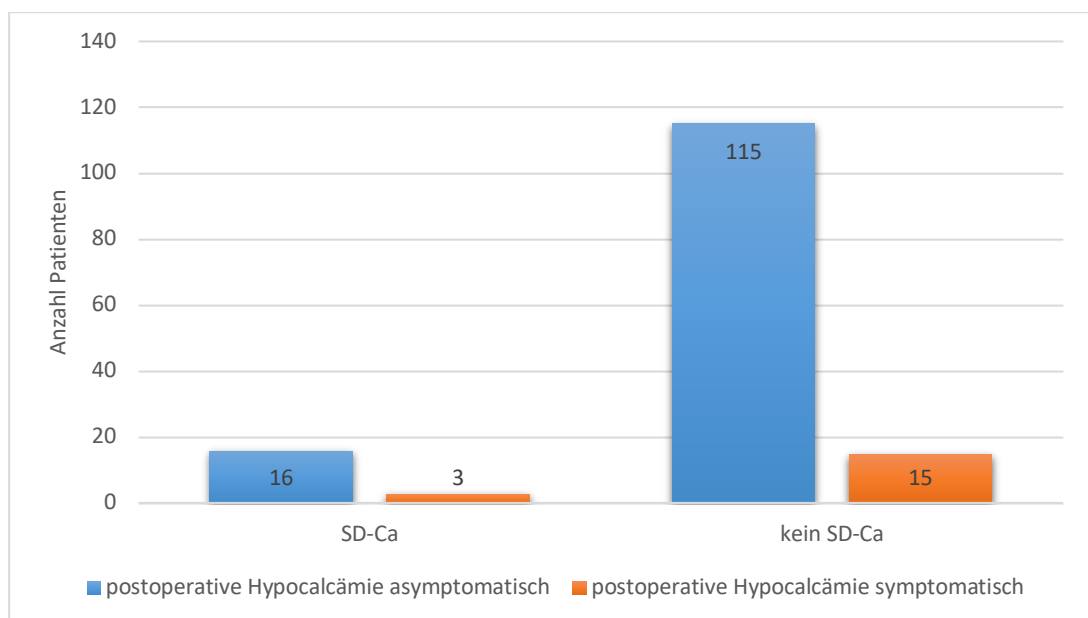
**Abb. 6:** Darstellung der RLNP nach Autoimmunthyreopathie und Resektionsausmaß



**Abb. 7:** Darstellung der Anzahl symptomatischer und asymptomatischer postoperativer Hypocalcämien in Abhängigkeit vom durchgeführten Resektionsausmaß (s. a. Tab. 12)



**Abb. 8:** Vergleich zwischen den Geschlechtern für asymptomatische postoperative Hypocalcämie ( $p=0,440$ ) und symptomatische postoperative Hypocalcämie ( $p=0,623$ )



**Abb. 9:** Vergleich der Gruppen mit und ohne Schilddrüsenkarzinom hinsichtlich asymptomatischer postoperativer Hypocalcämie ( $p=0,539$ ) und symptomatischer postoperativer Hypocalcämie ( $p=0,448$ )

### 3.4 Laborchemische Daten

Wie bereits in Kap. 2.3.2 beschrieben fanden laborchemisch relevante Parameter Eingang. Es handelte sich um den TSH-Wert zur Festlegung der Stoffwechsellage sowie um die Spiegel des Schilddrüsenhormons in der dreifach und vierfach jodierten Form (fT3 und fT4). Für die Diagnosestellung thyreoidaler Autoimmunerkrankungen können die Antikörpertiter herangezogen werden. Es handelt sich um den Antikörper gegen das Enzym Thyreoperoxidase, der bei Hashimoto und Basedow nachgewiesen werden kann. Der aktivierende und/oder thyreotrop agierende Antikörper gegen den TSH-Rezeptor bei Morbus Basedow und der gegen das Protein Thyreoglobulin gerichtete Antikörper bei Hashimoto-Thyreoiditis und Morbus Basedow wurden erfasst. Als Tumormarker kann der Thyreoglobulinspiegel genutzt werden.

In der Gruppe der Patienten mit Morbus Basedow betrug der Wert des Thyroidea-stimulierenden Hormons (TSH) im Durchschnitt 0,589 mU/l. Er war niedriger als der mittlere TSH-Wert im Patientenkollektiv mit Hashimoto-Thyreoiditis von 1,771 mU/l ( $p=0,000$ ).

Die Kohorte der an Morbus Basedow Erkrankten zeigte im Mittel einen Wert an freiem Tetrajodthyronin (fT4) von 17,017 pmol/l sowie einen Trijodthyroninspiegel (fT3) von 7,227 pmol/l. Im Durchschnitt betrug der fT4-Wert des Hashimoto-Kollektivs 15,955 pmol/l und der fT3-Wert 4,909 pmol/l.

Anhand der Daten aus der Gruppe der Patienten mit Morbus Basedow konnte in 51,8% der Fälle (58/112) der Werte für die TSH-Rezeptor-Autoantikörper eruiert werden (s. Kap. 2). Im Mittel betrug der TSH-Rezeptor-Antikörper-Wert (TRAK) 16,222 U/l, der des Anti-Thyreoperoxidase-Antikörpers belief sich auf 341,037 U/ml (in 59/112 Fällen vorhanden). Die Konzentration der Thyreoglobulin-Antikörper konnte mit 275,5 U/ml beziffert werden (in 8/112 Fällen vorhanden). Unter den Patienten mit Hashimoto-Thyreoiditis wurden nur der anti-TPO-Titer und der Tg-AK-Wert erhoben. Durchschnittlich betrugen diese 482,669 U/ml und 601,456 U/ml. Diese Werte konnten bei 31/77 bzw. 11/77 Patienten anhand der zur Verfügung stehenden Daten erhoben werden.

Der Thyreoglobulinspiegel als Tumormarker stand bei keinem der Patienten zur Verfügung.

Einen Vergleich der schilddrüsenspezifischen Laborwerte von Patienten malignen mit jenen mit benignem Befund veranschaulicht Tab. 16.

Die postoperativen Serumcalciumspiegel sind im Kapitel 3.3 bereits abgehandelt worden, da sie mit der postoperativen, klinisch manifesten Hypocalcämie in direktem Zusammenhang stehen und in diesem nicht unerwähnt bleiben sollen.

**Tab. 15:** Vergleich schilddrüsenspezifischer Laborwerte zwischen den Gruppen mit Morbus Basedow und Hashimoto-Thyreoiditis

	<i>Basedow</i>	<i>Hashimoto</i>	<i>p-Wert</i>
<i>TSH in mU/l</i>	0,589	1,771	0,000
<i>fT4 in pmol/l</i>	17,017	15,955	0,463
<i>fT3 in pmol/l</i>	7,227	4,909	0,000
<i>Anti-TPO-AK in U/ml</i>	341,037	482,669	0,226
<i>Tg-AK in U/ml</i>	275,500	601,456	0,401
<i>TRAK in U/l</i>	16,222	-	

**Tab. 16:** Vergleich schilddrüsenspezifischer Laborwerte zwischen den Patienten mit und ohne Schilddrüsenkarzinom

	<i>Karzinompatienten</i>	<i>Patienten ohne Karzinom</i>	<i>p-Wert</i>
<i>TSH in mU/l</i>	1,369	0,936	0,527
<i>fT4 in pmol/l</i>	11,467	16,941	0,082
<i>fT3 in pmol/l</i>	5,570	6,548	0,503
<i>Anti-TPO-AK in U/ml</i>	77,500	396,920	0,398
<i>Tg-AK in U/ml</i>	125,000	504,119	0,546
<i>TRAK in U/l (nur MB)</i>	29,710	15,985	0,378



### 3.5 Histopathologische Ergebnisse

Die histopathologische Untersuchung stellt zur Aufarbeitung des Operationspräparates den Goldstandard dar. Im Vergleich mit präoperativ erhobenen Daten können mögliche Konsequenzen zur Qualitätssicherung getroffen und die weitere Therapie festgelegt werden. Man entnahm man dem Protokoll das Präparatgewicht, den Durchmesser des größten, makroskopisch sichtbaren Knotens und die Dignität des Befundes.

Das mittlere Präparatgewicht betrug in der Kohorte der Basedow-Patienten bei totaler, near-total Thyreoidektomie oder zweizeitiger Operation 47,95 g. Bei zweizeitiger Operation wurden die Massen der einzelnen Teilpräparate addiert um das tatsächliche Gewicht des gesamten Organs zu ermitteln. Unter den Hashimoto-Patienten belief sich das durchschnittliche Präparatgewicht nach diesen Eingriffen auf 45,45 g. Hier wurden im Gegensatz zur Basedow-Gruppe auch Hemithyreoidektomien durchgeführt. Dabei belief sich das Gewicht durchschnittlich auf 19,83 g.

Der Durchmesser des laut histopathologischen Befundes größten, makroskopisch sichtbaren Knotens wurde erfasst. Im Patientenkollektiv der an Morbus Basedow Erkrankten belief sich dieser im Mittel auf 1,23 cm, unter den Hashimoto-Patienten auf 1,95 cm ( $p=0,000$ ).

Die definitive Malignomdiagnose wurde dem histopathologischen Befund entnommen. Die detaillierten Ergebnisse der Patienten mit einem Schilddrüsenkarzinom sind im Kapitel 3.7 subsummiert.

**Tab. 17:** Darstellung des Vergleichs der Gruppen mit Morbus Basedow und Hashimoto-Thyreoiditis bezüglich Präparatgewicht und Knotengröße in der histopathologischen Evaluation

	<i>Basedow</i>	<i>Hashimoto</i>	<i>p-Wert</i>
<i>Mittleres Präparatgewicht (g)</i>			
<i>bei totaler und near-total Thyreoidektomie</i>	47,95	45,45	0,660
<i>bei Hemithyreoidektomie</i>	-	19,83	-
<i>Durchmesser makroskopisch größter Knoten (cm)</i>	1,23	1,95	0,000

### 3.6 Komorbiditäten

Zur Einordnung des Schilddrüsenkarzinoms bei Morbus Basedow und Hashimoto-Thyreoiditis in ein multifaktorielles Geschehen wurden anamnestisch bekannte Komorbiditäten erfasst. Es zählten dazu extrathyreoidale Autoimmunerkrankungen, die in der Fachliteratur als mit der Hashimoto-Thyreoiditis oder dem Morbus Basedow assoziiert beschrieben wurden:

- Diabetes mellitus Typ I [50]
- Zöliakie/Autoimmunenteropathie [48, 50]
- Sarkoidose [121]
- Typ A-Gastritis [49]
- Urticaria [122]
- Rheumatoide Arthritis [48]
- Systemischer Lupus erythematodes [48, 97]
- Morbus Addison [48]
- Vitiligo [48, 50]
- Sjögren-Syndrom [97]
- Myasthenia gravis [97]
- CREST-Syndrom/Sklerodermie [123]
- Primär biliäre Zirrhose [97]
- Mixed connective tissue diseases [124]
- Psoriasis [34]

Eine extrathyreoidale Krebserkrankung wurde erfasst. Bestand ein Nikotinabusus wurde dieser akquiriert.

Unter den Basedow-Patienten fanden sich 5,4% (6/112) der Individuen mit einer begleitenden Autoimmunerkrankung. 2/6 waren an einem Diabetes mellitus Typ I erkrankt und jeweils 1/6 litt an Psoriasis, Zöliakie und einem systemischen Lupus erythematodes. Bei einem weiteren Patienten war eine Autoimmunerkrankung diagnostiziert worden, die basierend auf der vorangegangenen Literaturanalyse nicht in die Liste aufgenommen wurde. Zum Operationszeitpunkt bekannte Krebserkrankungen fanden sich bei 7,1 % (8/112) der Basedow-Patienten. Ein Nikotinabusus wurde von 16,1 % (18/112) angegeben.

In der Gruppe der Patienten mit Hashimoto-Thyreoiditis lag die Diagnose einer begleitenden Autoimmunerkrankung bei 6,5% (5/77) vor. Es handelte sich um jeweils 1/5 mit Psoriasis, Diabetes mellitus Typ I, rheumatoider Arthritis, Sarkoidose sowie mixed

connective tissue disease. Zum Zeitpunkt der Operation stand eine diagnostizierte extrathyreoidale Krebserkrankung bei 4% (3/77) fest. Die Anamneseerhebung ergab einen Nikotinabusus in 6,5 % (5/77) der Fälle.

**Tab. 18:** Vergleich der Komorbiditäten und des Nikotinabusus zwischen den Patienten mit Morbus Basedow und Hashimoto-Thyreoiditis

	<i>Basedow</i>	<i>Hashimoto</i>	<i>p-Wert</i>
<i>Koinzidentes Malignom; n (%)</i>	8 (7,1)	3 (4,0)	0,349
<i>Koinzidente Autoimmunopathie</i>	6 (5,4)	5 (6,5)	0,743
<i>Nikotinabusus</i>	18 (16,1)	5 (6,5)	0,091
<i>Total</i>	112	77	

### 3.7 Die Karzinompatienten

Die Inzidenz des Schilddrüsenkarzinoms wurde untersucht und nach der TNM-Klassifikation eingeordnet. Ein gesonderter Vergleich der Karzinompatienten zwischen den Autoimmunerkrankungen mit Morbus Basedow und Hashimoto-Thyreoiditis wurde vorgenommen. Es fand eine Gegenüberstellung von Patienten mit und ohne Schilddrüsenkarzinom statt. Die Patienten wurden auf Entität und Multifokalität des Karzinoms untersucht. Demographische Daten wurden aufgenommen. Bestehende Komorbiditäten (s. Kap. 3.6) wurden ermittelt. Der TSH-Wert, das Präparatgewicht und szintigraphische Ergebnisse fanden Eingang.

Die Karzinominzidenz betrug in der Gruppe mit Morbus Basedow 7,1% (8/112). Der Anteil weiblicher Patienten belief sich auf 75% (6/8), Männer waren zu 25% (2/8) vertreten. Im Durchschnitt waren diese Patienten 47,3 Jahre alt (Frauen 41,6 y vs Männer 64,4 y). In allen Fällen lag ein solitäres Karzinom vor, multifokale Karzinome traten nicht auf. Gleichzeitig vorliegende makroskopische Knoten konnten bei allen Patienten gefunden werden. Der neuen TNM-Klassifikation von 2010 folgend, wurden dabei 37,5% (3/8) im Stadium T1 klassifiziert (davon 2/3 T1a und 1/3 T1b), keiner der Patienten wurde histologisch dem Stadium T2 zugeordnet. Bei 62,5% (5/8) der Patienten lag ein T3-Stadium vor. Im Stadium T4 wurde kein Patient diagnostiziert. Als nodalnegativ erwiesen sich 25% (2/8), nodalpositiv mit befallenen Lymphknoten im zentralen Kompartiment K1a/b (N1a) war keiner der Patienten. Nodalpositiv vereinbar mit einem N1b-Befund waren 25% (1/8). Die verbleibenden 62,5% (5/8) wurden als Nx eingestuft. Eine Fernmetastasierung wurde bei keinem Patienten festgestellt. Es wurden 62,5% (5/8) als M0 klassifiziert. Bei den übrigen 37,5% (3/8) konnte zur Fernmetastasierung keine Aussage getroffen werden, was sich als Mx im Staging niederschlug. Eine R0 Situation konnte bei allen Patienten erreicht werden. Eine Invasion von Lymphgefäßen (L1) lag histopathologisch bei 50% (4/8) vor, die Invasion venöser Gefäße konnte in keinem Fall festgestellt werden.

In der Kohorte der Patienten mit Hashimoto-Thyreoiditis diagnostizierte man in 16,9% (13/77) der Fälle ein Schilddrüsenkarzinom. Es waren 84,6% (11/13) der Individuen weiblichen Geschlechts, 15,4% (2/13) waren Männer. Das mittlere Alter belief sich auf 43,2 Jahre (weiblich 40,5 y vs männlich 57,7 y). Ein solitäres Karzinom trat in 61,5% (8/13) auf, ein multifokales bei 38,5% (5/13). Es lagen in 92,3% (12/13) gleichzeitig knotige Veränderungen der Schilddrüse vor. Nach der aktuell gültigen TNM-Klassifikation von 2010 waren 38,5% (5/13) dem Stadium T1 zugehörig (davon 4/13 T1a und 1/13 T1b). Als Stadium T2 konnten 38,5% (5/13) diagnostiziert werden, 23,1% (3/13) waren histopathologisch mit

einem Befund im Stadium T3 vereinbar. Die Diagnose eines T4-Stadiums wurde nicht gestellt. Ein nodalnegativer Befund lag bei 38,5% (5/13) vor, bei 23,1% (3/13) zeigte sich ein Lymphknotenbefall (alle N1b). In 38,5% (5/13) konnte zum Nodalstatus keine Aussage getroffen werden (Nx). Die Untersuchungen ergaben bei keinem Patienten eine Fernmetastasierung (M0). Operativ wurde in allen Fällen eine RO-Situation erreicht. 76,9% (10/13) der Karzinompatienten wurden im histopathologischen Protokoll als L0 beschrieben, 23,1% (3/13) als L1. Eine Veneninvasion war nicht zu verzeichnen. Die Einteilung nach der älteren TNM-Klassifikation von 1996 ist Tab. 21 zu entnehmen.

Die Rate kalter Knoten in Patienten mit einem Schilddrüsenkarzinom zeigte sich signifikant höher im Vergleich mit Patienten ohne Malignom (57,1% vs 26,8%;  $p=0,004$ ). TSH und Präparatgewicht unterschieden sich nicht signifikant (s. Tab. 20).

**Tab. 19:** Demographische Parameter sowie nicht durch die TNM-Klassifikation erfasste Daten bezüglich der Patienten mit Schilddrüsenkarzinom im Vergleich zwischen den Gruppen mit Morbus Basedow und Hashimoto-Thyreoiditis

	<i>Basedow</i>	<i>Hashimoto</i>	<i>p-Wert</i>
<i>Karzinominzidenz; n (%)</i>	8 (7,1)	13 (16,9)	0,036
<i>männlich; n (%)</i>	2 (25)	2 (15,4)	0,586
<i>weiblich; n (%)</i>	6 (75)	11 (84,6)	0,586
<i>Alter (Jahre)</i>	47,3	43,2	0,585
<i>Solitäres Karzinom; n (%)</i>	8 (100)	8 (61,5)	0,044
<i>Multifokales Karzinom; n (%)</i>	-	5 (38,5)	0,044
<i>Mikrokarzinom; n (%)</i>	2 (25)	4 (30,8)	0,776
<i>Tumorentität; n (%)</i>			
<i>PTC</i>	8 (100)	12 (92,3)	0,421
<i>MTC</i>	-	1 (7,7)	0,421
<i>Total</i>	8	13	

**Tab. 20:** Vergleich der Patienten mit und ohne Schilddrüsenkarzinom bezüglich demographischer Parameter und potentieller Risikofaktoren

	Karzinompatienten	Patienten ohne Karzinom	p-Wert
<i>Alter (Jahre)</i>	44,8	46,6	0,597
<i>für HT</i>	43,2	48,2	0,249
<i>für MB</i>	47,3	45,7	0,807
<i>männlich; n (%)</i>	4 (19)	26 (15,5)	0,673
<i>weiblich; n (%)</i>	17 (81)	142 (84,5)	0,673
<i>BMI (kg/ m<sup>2</sup>)</i>	28,99	27,56	0,414
<i>TSH (mU/l)</i>	1,369	0,936	0,527
<i>mittleres Präparatgewicht (g)</i>	35,6	43,4	0,107
<i>koinzidente Knoten; n (%)</i>	20 (95,2)	129 (76,8)	0,051
<i>Nikotinabusus vorhanden; n (%)</i>	1	22	0,650
<i>begleitende Autoimmunerkrankung; n (%)</i>	2 (9,5)	9 (5,4)	0,442
<i>koinzidentes Malignom; n (%)</i>	2 (9,5)	9 (5,4)	0,442
<i>kalte Knoten; n (%)</i>	12 (57,1)	45 (26,8)	0,004
<i>Total</i>	21	168	

**Tab. 21:** Darstellung der TNM-Klassifikation (UICC, 1996) im Vergleich zwischen den Gruppen mit Morbus Basedow und Hashimoto-Thyreoiditis

	TNM	Basedow	Hashimoto
T1	N0	-	2 (15,4%)
	N1	-	-
	N2	-	-
	N3	-	-
	Nx	2 (25%) <sup>1</sup>	3 (23,1%)
T2	N0	-	3 (23,1%)
	N1	-	2 (15,4%) <sup>2</sup>
	N2	-	-
	N3	-	-
	Nx	1 (12,5%)	1 (7,7%)
T3	-	-	-
T4	N0	2 (25%)	-
	N1	1 (12,5%)	1 (7,7%)
	N2	-	-
	N3	-	-
	Nx	2 (25%)	1 (7,7%)
	M0	-	-
	M1	-	-
	Mx	8 (100%)	13 (100%)
	Total	8	13

<sup>1</sup> 1/2 mit pT1a

<sup>2</sup> 1/2 mit pT1b pN1b

**Tab. 22:** Darstellung der TNM-Klassifikation (UICC, 2010) im Vergleich zwischen den Gruppen mit Morbus Basedow und Hashimoto-Thyreoiditis

		<i>TNM</i>	<i>Basedow</i>	<i>Hashimoto</i>
<i>T1a</i>	<i>N0</i>		-	1 (7,7%)
	<i>N1</i>		-	
	<i>N2</i>		-	
	<i>N3</i>		-	
	<i>Nx</i>		2 (25%)	3 (23,1%)
<i>T1b</i>	<i>N0</i>		-	1 (7,7%)
	<i>N1</i>		-	
	<i>N2</i>		-	
	<i>N3</i>		-	
	<i>Nx</i>		1 (12,5%)	
<i>T2</i>	<i>N0</i>		-	3 (23,1%)
	<i>N1</i>		-	1 (7,7%) <sup>3</sup>
	<i>N2</i>		-	
	<i>N3</i>		-	
	<i>Nx</i>		-	1 (7,7%)
<i>T3</i>	<i>N0</i>		2 (25%)	
	<i>N1</i>		1 (12,5%) <sup>3</sup>	2 (15,4%) <sup>3</sup>
	<i>N2</i>		-	
	<i>N3</i>		-	
	<i>Nx</i>		2 (25%)	1 (7,7%)
<i>T4</i>	-			
		<i>M0</i>	5 (62,5%)	13 (100%)
		<i>M1</i>		
		<i>Mx</i>	3 (37,5%)	
		<i>Total</i>	8	13

<sup>3</sup> N1b



**Tab. 23:** Gegenüberstellung von Merkmalen der TNM-Klassifikation (UICC, 2010) von MB und HT

	<i>Basedow</i>	<i>Hashimoto</i>	<i>p-Wert</i>
<i>pT1a (Mikrokarzinom); n (%)</i>	2 (25)	4 (30,8)	0,776
<i>Fortgeschrittener Primärtumor (pT1b-T4); n (%)</i>	6 (75)	9 (42,9)	0,776
<i>Nodalpositiv; n (%)</i>	1 (12,5)	3 (23,1)	0,549
<i>Fernmetastasen; n (%)</i>	-	-	-
<i>L-Klassifikation positiv; n (%)</i>	4 (50)	3 (23,1)	0,204
<i>V-Klassifikation; n (%)</i>	-	-	-
<i>Total</i>	8	13	

## 4. Diskussion

### 4.1 Fragestellung

#### 4.1.1 Einleitung

MB und HT treten mit einer Inzidenz von 30 pro 100.000 Einwohner bzw. 0,3-1,5 pro 1.000 Einwohner pro Jahr auf [24, 132]. Studien nähren den Verdacht, dass eine Autoimmunthyreopathie die Entstehung des Schilddrüsenkarzinoms begünstigt. Die bestehende Studienlage erlaubt bisher keine definitive Aussage bezüglich der Inzidenz und pathophysiologischer Zusammenhänge in der Gesamtheit dieser Patienten. Die vorliegende retrospektive Studie hatte zum Ziel, die Inzidenz des Schilddrüsenkarzinoms bei chirurgischen Patienten mit MB und HT zu untersuchen.

#### 4.1.2 Literatur

Mit der Inzidenz des Schilddrüsenkarzinoms bei MB und HT haben sich verschiedene Arbeitsgruppen international befasst. Dabei reicht die Streuung der Inzidenz bei MB von 2,2% bei Phitayakorn R et al. [12] bis hin zu 33,7% bei Boutzios G et al. [2]. Die Raten bei der HT in der Literatur mit 1,8% bei Mukasa K et al. [25] bis 58,3% bei Zhang L et al. [28] angegeben. Die Größe der ausgewerteten Patientenkollektive reichte für den MB von 12 Patienten [18] bis 1013 [3]. Die umfangreichste Studie zur HT schloss 2036 Patienten ein, das kleinste betrachtete Kollektiv beinhaltete 42 Patienten [24].

*Mikrokarzinome* bei MB und HT finden sich in der Literatur in verschiedenen Häufigkeiten. Während bei Phitayakorn R et al. alle Karzinome bei MB als Mikrokarzinom imponierten [12] waren es bei Lima PC et al. nur 33,3% [9]. Anderson L et al. konnten unter 12 Karzinomen mit HT kein einziges Mikrokarzinom feststellen [32], Zhang Y et al. hingegen bei 68,2% der Patienten mit Schilddrüsenkarzinom und HT.

Beschrieben ist auch das gehäufte Vorkommen *multifokaler* Karzinome vor allem bei HT [22]. Publikationen zeigen eine Streuung von 81,8% multifokaler Karzinome [29] bis 0% [32]. Ihr Vorkommen bei MB wurde in einzelnen Studien mit Häufigkeiten von 33,3% [9] bis 100% [12] beziffert.

#### 4.1.3 Selektionsbias

Für unsere Ergebnisse können verschiedene verzerrende Einflüsse vermutet werden. Zunächst sollte man beachten, dass die Erhebung an Patienten einer chirurgischen Klinik vorgenommen wurde. Die histologische Aufarbeitung des bei einer Operation erhaltenen Resektats stellt in der Diagnostik des Schilddrüsenkarzinoms den Goldstandard dar. Werden Studien zur Inzidenz des Schilddrüsenkarzinoms bei MB oder HT an internistischen Kliniken durchgeführt, steht die histologische Untersuchung nur für jene Patienten zur Verfügung, bei denen sich auch eine Operationsindikation ergibt. Dies weist auf ein mögliches Selektionsbias hin.

So betrug in internistischen Studien die Inzidenz des Malignoms bei MB zwischen 4,1% und 5,1% [3,9], in chirurgischen hingegen bis zu 33,7% [2] (s. Tab. 23). Bei der HT wurde in internistischen Studien eine Inzidenz bis zu 15,4% [32], in chirurgischen Studien bis 58,3% beschrieben [28]. Bei Patienten mit einer Operationsindikation liegen häufiger suspekte Befundkonstellationen vor, die einer histologischen Aufarbeitung bedürfen (z.B. größtenprogredienter Knoten mit szintigraphischer Minderbelegung).

Als wichtiges diagnostisches Instrument bei Erkrankungen der Schilddrüse steht die Sonographie zur Verfügung. Sowohl beim MB, als auch bei HT und für das Malignom können entscheidende Hinweise gefunden werden. Die Sonographie ist als untersucherabhängiges Verfahren stark auf die individuelle Erfahrung des durchführenden Arztes angewiesen [60, 70].

Nach Führer D et al. werden in Deutschland momentan weniger als 30% aller Schilddrüsenkarzinome durch eine präoperative FNAC diagnostiziert. Der Grund dafür wird in einer zurückhaltenden Indikationsstellung zur FNAC gesehen [98]. Durch diese Zurückhaltung wird möglicherweise bei Patienten, deren Knoten nicht zytologisch aufgearbeitet werden, ein Karzinom übersehen. Eine Erhöhung der diagnostischen Treffsicherheit der FNAC kann durch eine gezielte Vorauswahl suspekter Knoten über die Sonographie erreicht werden, woraus eine erhöhte Vortestwahrscheinlichkeit folgt (Bayes'sches Theorem).

## 4.2 Demographische Daten

Zu den ausgewerteten demographischen Daten in unserer Arbeit gehörten Alter, Geschlecht und Body-Mass-Index. Zusammenhänge dieser drei Parameter mit Erkrankungen und Neoplasien der Schilddrüse wurden bereits gezeigt. So beschreibt Lima PC et al. ein junges Alter als Risikofaktor für die Entwicklung eines Schilddrüsenkarzinoms bei MB [9]. Andere Arbeiten, wie beispielsweise von Giles et al., konnten dagegen ein Patientenalter von über 50 Jahren als Risikofaktor für die Entstehung eines Schilddrüsenkarzinoms auf dem Boden eines MB ermitteln [15]. Die Ergebnisse von Tamatea et al. legen dar, dass mehrheitlich Frauen am MB mit koinzidentem Malignom erkranken [16]. Nach Anderson et al. erkrankten auch an der HT häufiger Frauen. Der überwiegende Anteil mit koinzidentem Karzinom war ebenfalls weiblich [32]. Führer und Schmid dagegen geben das männliche Geschlecht als Risikofaktor für das Vorliegen eines Schilddrüsenkarzinoms an [98].

Für unterschiedliche Tumorentitäten gilt der erhöhte BMI als Risikofaktor, wie z.B. für das kolorektale Karzinom, gynäkologische Tumore oder Neubildungen der Gallenblase, als gesichert. Publierte Arbeiten deuten darauf hin, dass ein solcher Zusammenhang auch im Falle der Schilddrüse besteht [33, 35, 80, 100]. Die relative Risikoerhöhung eines um fünf Punkte erhöhten BMI betrüge dabei nach einer Metaanalyse durch Schmid D et al. 30% für das Schilddrüsenkarzinom [100]. Über die Adipositas als begünstigenden Faktor für die Entstehung der HT wurde berichtet [34].

Der BMI der Patienten mit MB und HT betrug im Durchschnitt 27,71 bzw. 27,67 kg/m<sup>2</sup>. Der Wert wurde bei 36% mit HT und 41% mit MB erhoben. Eine Häufung des Schilddrüsenkarzinoms bei höherem BMI konnte anhand unserer Daten nicht gezeigt werden.

Die von uns untersuchten Patienten mit MB und HT waren mehrheitlich weiblichen Geschlechts (80,4 bzw. 89,6%). Diese Häufung weiblicher Patienten ist in anderen Studien mit Patienten mit MB und HT bereits beobachtet worden [16, 32]. Die Ursache dieses epidemiologischen Zusammenhangs ist bis dato unklar. Speziell für die HT wurde bei Ehlers et al. über das erhöhte Risiko für die manifeste Hypothyreose bei Frauen berichtet [63]. Noureldine und Trufano zeigten eine höhere Rate an primären Lymphomen der Schilddrüse bei weiblichen Patienten mit HT [64].

Das Durchschnittsalter der MB-Patienten betrug 45,8 Jahre, bei Patienten mit HT lag es bei 47,3 Jahren (s. Kap. 3.1). Es zeigte sich ein Altersunterschied zwischen Patienten,

die an einem Morbus Basedow mit bzw. ohne histologisch-makroskopische Knoten erkrankt waren (s. Tab. 4). Diese Altersdifferenz bewegt sich an der Schwelle zur Signifikanz des 5%-Niveaus. In der Literatur wird eine erhöhte Inzidenz von Knoten mit einem fortgeschrittenen Alter in Verbindung gebracht [101].

#### *4.3 Klinische Daten*

Als klinische Daten wurden die präoperative Diagnose hinsichtlich der Autoimmunthyreopathie, aber auch die Anzahl der Knoten (keine vs. solitärer Knoten vs. multiple Knoten) und Dignität des Befundes erfasst.

In der Gruppe mit MB war die Rate an präoperativ MB-positiv eingeordneten Patienten hoch (97,3%). Bei Patienten mit einer HT lag die Diagnose der Autoimmunthyreopathie präoperativ dagegen nur in 68,8% der Fälle vor (s. Tab. 6). Der Unterschied ist signifikant.

Als eine Ursache für diese Beobachtung kommt die klinisch in bis zu 25% auftretende endokrine Orbitopathie in Betracht, die als Bestandteil der Merseburger Trias für den MB spezifisch ist [68]. Ähnliche klinisch-pathognomonische Eigenschaften weisen Patienten mit einer HT nicht auf. Als weiterer verkomplizierender Faktor ist die Diagnose der HT neben verschiedenen anderen Faktoren von der aktuellen Aktivität des Entzündungsgeschehens abhängig [60]. Diese Aktivität übt auch einen Einfluss auf die Stoffwechsellaage aus (s. Kap. 4.3.2.1).

Bei beiden Autoimmunthyreopathien ist die Diagnose letzten Endes in der Gesamtschau aller Befunde zu stellen [76, 101]. Hier wäre es interessant weitere richtungsweisende Laborparameter von hoher Spezifität, insbesondere für die HT, zu finden, die auch in Anbetracht der Anzahl infrage kommender Patienten ökonomisch realisierbar wären.

Unter den Patienten dieser Studie mit MB fand man histopathologisch makroskopische Knoten in 44,3% der Fälle präoperativ. Dieser Anteil betrug für die HT 100% (s. Kap. 3.1). Die histologische Diagnose eines Schilddrüsenkarzinoms war in keinem Fall präoperativ gesichert (s. Tab. 4 und 5). Bei der histologischen Untersuchung wurden bei der Mehrzahl der Patienten mit einem Karzinom koinzidente Knoten gefunden (s. Tab. 20).

Besonders bei Patienten mit mehr als einem Knoten ist Vorsicht geboten, da sich ein Karzinom häufiger in einer Struma multinodosa fand. Dies unterstützt die unlängst aufgestellte Hypothese, dass in einer multinodösen Struma das Karzinomrisiko mindestens

so hoch, wenn nicht gar höher, als beim solitären Knoten ist [13]. Dabei ist vor dem Hintergrund der Rate an Mikrokarzinomen von 25% bei MB und 30,8% bei HT (s. Tab. 19) der einzelne Knoten größenunabhängig zu evaluieren.

Speziell beim MB überrascht ein häufig präoperativ nicht erkannter Knoten (s. Tab. 3). Ein eindeutiger Grund ließ sich nicht eruieren. Eine mögliche Hypothese könnte sein, dass bei diesen Patienten nach Einleitung einer thyreostatischen Primärtherapie keine vergleichenden Kontrollsonographien mehr durchgeführt werden. Bei einer primär unauffälligen Sonographie werden somit zusätzliche pathophysiologische Fragen zur Tumorentstehung aufgeworfen. Hinweise für eine de-novo Entstehung von Knoten unter thyreostatischer Behandlung liegen nach unserem Kenntnisstand nicht vor.

Die Rate an histologisch diagnostizierten Knoten bei Patienten mit HT zeigte sich mit 92,2% signifikant höher als bei MB mit 70,5% (s. Tab. 6). Eine mögliche Ursache ist in den höheren TSH-Spiegeln bei HT zu suchen (s. Tab. 15). Der höhere TSH-Spiegel kann dabei eine stärkere thyreotrope Wirkung auf das Schilddrüsengewebe, und damit auch auf vorhandene Knoten entfalten [43, 44, 45]. Über die Initiation der Knotenbildung kann man dagegen nur spekulieren. Besonderheiten genetischen Ursprungs bei Individuen mit einer Autoimmunthyreopathie sind nicht auszuschließen.

#### *4.4 Laborchemische Ergebnisse*

Präoperativ wird regelhaft die Messung schilddrüsenspezifischer Laborparameter vorgenommen. Diese ermöglichen eine Feststellung der aktuellen Stoffwechsellage sowie die Diagnose einer möglicherweise vorliegenden Autoimmunthyreopathie.

##### *4.4.1 TSH und Schilddrüsenhormone*

Unbehandelt ist typischerweise im Krankheitsverlauf des MB eine Hyper-, bei der HT eine Hypothyreose zu beobachten. Die TSH-Werte waren bei den untersuchten Patienten mit HT erwartungsgemäß signifikant höher als jene bei Patienten mit MB (s. Tab. 15). Die HT kann initial durch die autoimmunogene Zerstörung von Thyreozyten die für eine Hyperthyreose typische Laborkonstellation aufweisen. Der Zerfall der Zellen hat eine Freisetzung von

Schilddrüsenhormonen zur Folge, die selten zur thyreotoxischen Krise führen kann (Hashitoxikose). In der überwiegenden Mehrzahl der Fälle schließt sich an diese kurze hyperthyreote Phase eine Hypothyreose an. Die charakteristische Stoffwechsellaage des MB bzw. der HT kann präoperativ den Hinweis auf das Bestehen einer Autoimmunthyreopathie geben. Dabei ist die Modifikation durch eine Medikation mit L-Thyroxin oder Thyreostatika zu berücksichtigen.

ft3 und ft4 sind in Ergänzung zum TSH zur Einteilung der Ursache einer Hypo- bzw. Hyperthyreose bezüglich ihres Ursprungs, also primär-thyreoidal oder sekundär-extrathyreoidal, von Bedeutung. Die Erhebung des Schilddrüsenhormonspiegels wird bei Feststellung eines TSH-Wertes außerhalb des Normbereiches empfohlen, um zwischen latenter und manifester Schilddrüsenfunktionsstörung unterscheiden zu können [98]. Die Spiegel des freien Schilddrüsenhormons in dreifach jodierter Form (ft3) waren bei Patienten mit MB signifikant höher als bei denen mit HT, ein signifikant höherer ft4 zeigte sich jedoch nicht (s. Tab. 15). Als Ursache dieser Beobachtung kommen Konversionsstörungen des Schilddrüsenhormons durch die Deiodase bei HT infrage.

#### *4.4.2 Autoantikörper*

Für die Diagnose vorhandener Autoimmunthyreopathien ist die Messung der Autoantikörper das gängigste Verfahren. Als spezifischer und sensitiver Marker des MB wird der TRAK genutzt [96]. Für die Diagnose der HT wird die Messung des anti-TPO-AK angewendet. Dabei muss beachtet werden, dass neben dem TRAK auch der anti-TPO-Titer bei MB ansteigt (s. Tab. 15). Auch bei extrathyreoidalen Autoimmunerkrankungen ist er nachweisbar [58, 97].

Der anti-TPO-Titer war in unseren Daten bei der HT nicht signifikant höher als beim MB (s. Tab. 15). Die Diagnose einer HT kann also nicht alleine auf Basis des anti-TPO-AK gestellt werden.

#### *4.4.3 Tumormarker*

Der als Tumormarker verwendete Wert des Thyreoglobulins kann als solcher nur valide genutzt werden, wenn er nach vollständiger thyreoablativer Therapie nachgewiesen werden kann [42]. Er zeigt darin eine Ähnlichkeit zum laborchemischen Rezidiv des

Prostatakarzinoms bei Wiederanstieg des PSA nach radikaler Prostatektomie. Daten zum Thyreoglobulin standen uns nicht zur Verfügung, weshalb dazu für das untersuchte Patientenkollektiv keine Aussagen getroffen werden können.

#### 4.5 Bildgebung und FNAC

Zu den ausgewerteten Verfahren in dieser Arbeit gehörten neben der FNAC die Sonographie, die Schilddrüsenszintigraphie und die tumorspezifische MIBI-Szintigraphie.

Eine FNAC ist bei einem suspekten Befund indiziert. Nach Ting et al. ist *suspekt* als Vorliegen klinischer Befunde, Risikofaktoren in der Anamnese (Beispiele siehe unten) oder eines Sonographiebefundes definiert [57]. Zu diesen malignitätssuspekten Ultraschallbefunden zählen Hypoechogenität, fehlender Halosaum oder Mikrokalk [76, 77]. Für die Trias aus Mikrokalk, irregulärer Randkonfiguration und ovaler Knotenform wird eine Malignitätswahrscheinlichkeit von über 90% angegeben [57]. Anderson et al. fanden darüber hinaus irreguläre, verwaschene oder lobulierte Ränder und eine intranoduläre Vaskularisierung als Malignitätskriterien [32]. Klinische Befunde, die auf ein Malignom hinweisen können sind rasches Wachstum, ein nicht verschieblicher Schilddrüsenknoten, Heiserkeit oder Lymphknotenschwellungen. Anamnestisch ist ein Alter unter 20 bzw. über 60 Jahren, der Zustand nach einer Bestrahlung im Kopf-Hals-Bereich, das männliche Geschlecht und eine positive Familienanamnese (MEN2, Cowden-Syndrom) mit einem erhöhten Karzinomrisiko assoziiert [57, 98].

Die Ergebnisse der Patienten, die sich einer FNAC unterzogen geben die Tabellen 7 und 8 wieder. Ein besonderes Augenmerk auf die FNAC von Patienten mit einem Schilddrüsenkarzinom gibt Tab. 9.

Sensitivität und Spezifität der FNAC sind nach aktuellem Stand von Untersuchungen als relativ hoch anzusehen. So wird über eine Sensitivität von 68-98% und eine Spezifität von 72-99% bezüglich der Dignitätsbestimmung von Schilddrüsenknoten berichtet [98]. Als diagnostische Besonderheit erwähnen Führer et al. explizit die Eigenschaft der FNAC, follikuläre Adenome und gekapselte follikuläre Karzinome nicht voneinander trennen zu können. Das Ergebnis einer FNAC-Befundkategorie III (follikuläre Neoplasie) sollte daher einer definitiven histologischen Aufarbeitung unterzogen werden, da in 15-20% der Fälle ein Malignom vorliegt [98]. Mihai R et al. fanden bei Gruppe III und Knotengröße über 4cm eine Karzinomrate von >40% [137]. Nahezu absolute Sicherheit über das Vorliegen eines Schilddrüsenkarzinoms besteht bei Befundkategorie V (zytologisch sicher maligne), bei dem das Risiko für einen malignen Befund 97-99% beträgt [79].



Anhand der vorliegenden FNAC-Diagnosen bei den von uns untersuchten Patienten mit einem Schilddrüsenkarzinom scheint eine kritische Interpretation angemessen und die histologische Klärung am Präparat im Zweifel die Methode der Wahl (s. Tab. 9). Die geringe Zahl vorliegender FNAC-Befunde erlaubt jedoch keine valide Interpretation ihrer diagnostischen Güte in der vorliegenden Arbeit. In Zukunft wird die Bestimmung molekularer Marker (Galectin-3, Phosphoglyceratkinase, etc.) an den bei der FNAC gewonnenen Zellen eine bedeutendere Rolle als bisher einnehmen [79, 126]. Da Knoten erst ab einer Größe von über 1cm Durchmesser der FNAC zugeführt werden, wird das Mikrokarzinom nicht erfasst.

Die Sonographie ist in der Lage, in Übereinstimmung mit der Klinik und laborchemischen Daten, den Verdacht auf eine HT bzw. einen MB zu erhärten. Dabei ist das Schilddrüsengewebe mit HT in der Sonographie typischerweise aufgelockert, echoarm und allenfalls leicht hypervaskularisiert [60]. Bei Patienten mit MB ist die Hypervaskularisierung im Ultraschall wesentlich deutlicher ausgeprägt [59]. Entsprechend dem *Thyroid Imaging and Reporting Data System* (TIRADS) kann eine Risikostratifizierung bezüglich der Malignität von Knoten vorgenommen, und auf dieser Basis eine Selektion für die FNAC erfolgen. Da TIRADS erst 2016 durch das American College of Radiology formal angenommen wurde, konnte es in unserer Arbeit keine Berücksichtigung finden.

Die Befunde des Ultraschalls waren, soweit verfügbar, kurz abgefasst und ermangelten der oben genannten Malignitätskriterien. Als maligne zu priorisierende hypoechogene Knoten zeigten sich häufiger bei HT als bei MB, jedoch ohne, dass sich Signifikanz nachweisen ließe (s. Abb. 6). Ein signifikant höherer Anteil an Patienten mit MB wies ein echoarmes Schilddrüsenparenchym auf, bei der HT war das Gewebe häufiger als echonormal charakterisiert worden (s. Abb. 6). Einschränkend muss darauf hingewiesen werden, dass die geringe Zahl vorliegender Sonographiebefunde die Testgüte der Erhebung deutlich limitiert.

Die Szintigraphie eignet sich zur Feststellung des funktionellen Status von Herdbefunden. Dabei werden mehr- von minderspeichernden Knoten unterschieden, die Letzteren stehen dabei vorrangig unter Malignitätsverdacht [80]. Insbesondere zur Szintigraphie herangezogen werden sollten Befunde, die im Ultraschall über nicht mehr als ein malignitätssuspektes Merkmal verfügen [79]. Mehrspeichernde Areale schließen einen malignen Befund mit hoher Sicherheit aus, nur sehr vereinzelt sind Fälle beschrieben, bei denen ein Schilddrüsenkarzinom als heißer Knoten imponierte [84, 98].

Kalte Knoten wurden bei 57,1% der Patienten mit einem Schilddrüsenkarzinom gefunden und mit 26,8% signifikant weniger häufig bei Patienten ohne ein Malignom (s. Tab. 20). Bei zwei Patienten wurde ein heißer Knoten diagnostiziert und es lag ein Schilddrüsenkarzinom vor (s. Abb. 5). Rückblickend kann nicht mit letzter Sicherheit gesagt werden, ob sich hier der Tumorfokus und der heiße Knoten einander zuordnen lassen, oder ob sie getrennt voneinander im Organ lagen. Bei Patienten ohne einen szintigraphisch diagnostizierten Herdbefund zeigte sich in keinem Fall ein Schilddrüsenkarzinom (s. Abb. 5). Dennoch sollte bedacht werden, dass aufgrund der Auflösungsgrenze der Szintigraphie von 10-15mm Mikrokarzinome nicht als Herdbefund erscheinen müssen. So bleibt die sonographische Evaluation aller Knoten das sensitivste Verfahren um auch Mikrokarzinome frühzeitig als Befund zu detektieren, und nicht erst, wenn sie groß genug sind um in der funktionellen Bildgebung als kalter Knoten zu imponieren.

Eine gesonderte Form der Szintigraphie stellt die MIBI-Szintigraphie dar. Dabei wird 2-Methoxyisobutyl-Isonitril an metastabiles Technetium gekoppelt. Es reichert in malignen Läsionen vermehrt an und wird nur langsam wieder abgegeben. Man spricht von einem verzögerten *wash-out*. Pathophysiologisches Korrelat der MIBI-Szintigraphie sind Veränderungen des mitochondrialen Stoffwechsels. In bereits durchgeführten Studien ergab sich ein relativ niedriger positiv-prädiktiver Wert bezüglich des Malignoms bei dieser Untersuchungsmethode von 19% [37, 85]. Der negativ-prädiktive Wert war dem der FNAC mit 97% nahezu gleichwertig [37]. Die hier vorhandenen Ergebnisse ermangeln aufgrund der sehr geringen Anzahl zur Verfügung stehender Befunde einer ausreichenden Validität und können anhand der eigenen Ergebnisse nicht diskutiert werden.

#### 4.6 Chirurgische Aspekte

In der Therapie des Schilddrüsenkarzinoms ist die Chirurgie unverzichtbarer Bestandteil. Erfasst wurden in unserer Arbeit das Resektionsausmaß und die häufigsten Komplikationen (Nachblutung, Recurrensparese und postoperative Hypocalcämie).

Mehrheitlich ist zur Therapie des Schilddrüsenkarzinoms die totale Thyreoidektomie angezeigt. Eine Ausnahme bildet das solitäre Mikrokarzinom, für dessen chirurgische Behandlung die ipsilaterale Hemithyreoidektomie ausreichend ist [42]. In Tab. 13 wurde das Resektionsausmaß der Patienten mit und ohne Karzinom erfasst. Der Anteil kompletter Resektionen, ein- und zweizeitig, ist dabei bei Patienten mit einem Schilddrüsenkarzinom

höher. Der signifikant höhere Anteil zweizeitiger Eingriffe trägt der Tatsache Rechnung, dass postoperativ Karzinome entdeckt werden können, für die präoperativ kein Anhalt bestand [92].

In Tab. 11 ist das Resektionsausmaß der Patienten mit HT und MB erfasst. Bei Patienten mit MB wurde signifikant häufiger die totale oder near-total Thyreoidektomie durchgeführt (s. Tab. 11). Da das gesamte Organ bei MB auf die zirkulierenden Antikörper reagiert, hat sich die komplette Entfernung als allgemein akzeptiertes Verfahren in unseren Breiten durchgesetzt. Der Anteil inkompletter Resektionen ist bei HT höher, da hier die Behandlung primär vorhandenen Knoten gilt.

Perioperativ aufgetretene Komplikationen stellen die Tab. 11, 13 & 14 sowie die Abb. 7&8 dar.

Die Patienten mit MB wiesen eine signifikant höhere Nachblutungsrate als bei HT auf (s. Tab. 11). In unserer Arbeit gezeigte Häufigkeiten für Nachblutungen entsprechen den Daten aktueller Publikationen [39, 40]. Ein Grund für die höhere Nachblutungsrate bei MB wird in der vermehrten Vaskularisation des Organs gesehen [88]. Auch das fortgeschrittene Alter als Risikofaktor ist beschrieben [39]. Zur Senkung der Nachblutungsrate stehen neben Ligaturen und Umstechungen elektrochirurgische Maßnahmen und, wenngleich kontrovers diskutiert, moderne Hämostyptika (z.B. Tachosil®) zur Verfügung [103]. Als Alternative zur chirurgischen Therapie steht beim MB die Radiojodtherapie zur Verfügung. Ein günstigerer Einfluss auf den Erkrankungsverlauf bei MB mit endokriner Orbitopathie durch die Radiojodtherapie konnte bisher nicht belegt werden [86, 87].

Die Rate der initialen Recurrensparese war in unserer Arbeit gegenüber der aktuellen Studienlage minimal erhöht (s. Tab. 11) [39, 40, 86]. Die Rate der permanenten Recurrensparesen kann wegen fehlenden HNO-Befunden, welche nach sechs Monaten oder mehr erhoben wurden, nicht angegeben werden. Nimmt man die Rate bei Entlassung zum Vergleich, zeigt sich eine Kongruenz mit den eigenen Zahlen [39]. Eine Abhängigkeit der Rate von der Erfahrung des Operateurs wurde beschrieben [67]. Zur Risikominimierung sind die Verwendung der Lupenbrille und intraoperatives Neuromonitoring allgemein akzeptierte Vorgehensweisen [89, 90].

Häufigste Komplikation der totalen Thyreoidektomie ist die postoperative Hypocalcämie [41]. Eindeutig abzugrenzen von der postoperativen Hypocalcämie ist der postoperative Hypoparathyreoidismus (definiert als iPTH-Spiegel i.S. <15 pg/ml; Referenzbereich 16-87 pg/ml) [91]. Bei MB war der Calciumspiegel postoperativ signifikant

niedriger als bei HT (s. Tab. 11). Mögliche Ursache ist das größere Resektionsausmaß bei MB, weshalb das radikale Vorgehen im Hinblick auf den Hypoparathyreoidismus eine kritisch diskutierten Aspekt darstellt [65]. Vorbeugend wird bei akzidenteller Entfernung oder nicht zu realisierendem Organerhalt die Autotransplantation empfohlen [93].

#### *4.7 Histopathologische Ergebnisse*

Goldstandard der Diagnostik des Schilddrüsenkarzinoms ist die histopathologische Untersuchung. Auch die Diagnose des Morbus Basedow bzw. der Hashimoto-Thyreoiditis kann histopathologisch verlässlich gestellt werden.

Dem beschriebenen makroskopischen Erscheinungsbild entnahm man die Information, ob es sich um eine Knotenstruma handelte. In der Gruppe mit Morbus Basedow war der größte festgestellte Knoten im Mittel signifikant kleiner als bei der Hashimoto-Thyreoiditis (s. Tab. 17). Es lässt sich basierend auf publizierten Arbeiten (z.B. LISA-Studie nach Grussendorf et al.) die Hypothese anstellen, dass der im Vergleich erhöhte TSH-Wert der HT-Patienten einen das Knotenwachstum fördernden Faktor darstellt [43, 44, 45, 47]. Legt man zugrunde, dass sich Malignome aus benignen Knoten entwickeln können, müssten auch Karzinome bei HT einen größeren Durchmesser haben als bei MB. Dies würde sich als fortgeschrittener Primärtumor in der TNM-Klassifikation niederschlagen, da die Größe des Primärtumors hier ein maßgebliches Kriterium darstellt. Derartige Beobachtungen konnten bei unseren Patienten allerdings nicht gemacht werden.

In der Gruppe mit Morbus Basedow war das Präparatgewicht des Organs im Mittel höher als bei der Hashimoto-Thyreoiditis, vergleicht man Patienten mit totaler bzw. near-total Thyreoidektomie miteinander (s. Tab. 17). Der Unterschied ist nicht signifikant, jedoch erscheint dieser Trend durch die vorrangig thyreotrope Wirkung als einem der Effekte des TSH-Rezeptor-Autoantikörpers plausibel.

#### *4.8 Komorbiditäten*

##### *4.8.1 Extrathyreoidale Autoimmunerkrankungen*

Insbesondere für die Hashimoto-Thyreoiditis, aber auch für den Morbus Basedow, finden sich in der Literatur einige assoziierte Autoimmunerkrankungen: u. a. Vitiligo, SLE, M. Addison oder Psoriasis [48, 97]. An den hier untersuchten Patienten konnten ebenfalls

koexistente Autoimmunerkrankungen neben denen der Schilddrüse gefunden werden (s. Kap. 3.6). Dabei zeigte sich die Rate bei Patienten mit Schilddrüsenkarzinom verglichen mit jenen ohne Karzinom erhöht (s. Tab. 20). Der Unterschied war nicht signifikant.

Einschränkend bleibt anzumerken, dass nur Autoimmunerkrankungen, die vor dem Erhebungszeitpunkt der vorliegenden Daten diagnostiziert wurden Eingang finden konnten. Ein Auftreten zu einem späteren Zeitpunkt kann nicht ausgeschlossen werden. Daten zur Rate auftretender Autoimmunerkrankungen nach Therapie des MB oder HT liegen aktuell nicht vor.

#### *4.8.2 Extrathyreoidale Krebserkrankungen*

Ein Zusammenhang von Autoimmunthyreopathien und extrathyreoidalen Krebserkrankungen, insbesondere dem Brustkrebs, ist noch immer Gegenstand von kontroversen Diskussionen [51-54]. Auch ein Teil der untersuchten Patienten, sowohl mit als auch ohne Karzinom der Schilddrüse, zeigte ein extrathyreoidales Malignom (s. Tab. 20). Signifikanz stellte sich nicht ein. Von einer außergewöhnlichen Häufung zu sprechen wäre nicht vertretbar. Das Lebenszeitrisiko ein Malignom jeglichen Ursprungs zu entwickeln wird derzeit mit 42% für Männer und 37,6% für Frauen angegeben [99].

#### *4.8.3 Nikotinabusus*

Ein möglicher Risikofaktor, der in vielen verschiedenen Erkrankungen eine Rolle spielt, ist der Nikotinabusus. Beim MB wird der Nikotinabusus als Risikofaktor für eine einerseits höhere Orbitopathierate, andererseits für ein Therapieversagen angeführt [55]. Die vorliegenden Daten zeigten einen erhöhten, jedoch nicht signifikant höheren Prozentsatz an Rauchern unter den Patienten mit MB im Vergleich mit HT (s. Tab. 18). Über die Orbitopathie- und Rezidivrate dieser Patienten kann in unserer Arbeit keine Aussage getroffen werden. Welche Auswirkungen das durch den Nikotinabusus erniedrigte TSH auf die Karzinominzidenz hat, wird in Kap. 4.7.3 diskutiert.

## *4.9 Die Karzinompatienten*

### *4.9.1 Allgemeines*

Die Inzidenz eines Schilddrüsenkarzinoms in der Normalbevölkerung liegt aktuell bei 15 pro 100.000 Einwohner pro Jahr. Im Vergleich dazu wurden 1975 nur 5 pro 100.000 Einwohner pro Jahr mit einem Schilddrüsenkarzinom diagnostiziert [72, 99]. Parallel zur Zunahme der Karzinominzidenz lässt sich ein Rückgang der tumorassoziierten Mortalität feststellen. Die 5-Jahres-Überlebensrate, welche 1975 noch bei 92,3% lag, ist trotz der steigenden Karzinominzidenz auf 97,8% im Jahre 2008 gestiegen [99]. Davies und Welch führen drei mögliche Ursachen an: Zufallsbefunde im Rahmen bildgebender Untersuchungen, die primär andere Fragestellungen verfolgen, diagnostische Routine bei unspezifischen Beschwerden mit möglicherweise metabolischer Ursache und die Untersuchung der Schilddrüse bei symptomlosen Patienten (z.B. Screeninguntersuchungen) [72]. Da es sich mehrheitlich um Mikrokarzinome mit sehr guter Prognose handelt, steigt parallel zur Inzidenz auch die 5-Jahres-Überlebensrate [72, 130].

Die häufigste Entität ist das papilläre Schilddrüsenkarzinom [23]. Es metastasiert vorwiegend lymphogen und hat eine 5-Jahres-Überlebensrate von über 97% [113]. Regionale Lymphknotenmetastasen des Halses werden beim PTC in 20-50% diagnostiziert, Fernmetastasen lagen beim PTC in weniger als 5% [134]. Unsere Daten zeigten einen nodalpositiven Befund bei 12,5% mit MB und 23,1% mit HT (s. Tab. 22&23). Da bei der HT ein Drittel der Patienten als cNx diagnostiziert, und somit nicht lymphadenektomiert wurden, ist von einer Dunkelziffer an pathologisch nicht diagnostizierten Lymphknotenmetastasen auszugehen. Bei keinem Karzinompatienten konnte eine Fernmetastasierung nachgewiesen werden. Einschränkend muss angemerkt werden, dass zwei Drittel der Patienten mit MB als pMx diagnostiziert wurden und über die Dunkelziffer keine Aussage getroffen werden kann (s. Tab. 22&23). Auch in unserer Studie war das PTC am häufigsten vertreten (s. Tab. 19).

Die anderen Karzinomentitäten der Schilddrüse (follikuläres, medulläres und anaplastisches Schilddrüsenkarzinom) spielen im Zusammenhang mit den Autoimmunthyreopathien nach derzeitigem Kenntnisstand keine dem PTC vergleichbare Rolle. Eine gesonderte Gruppe stellt das papilläre Mikrokarzinom (mPTC) dar. Bisherige Studien zeigen, dass es sich bei unifokalem Auftreten um eine weniger aggressive Entität handelt, die nur selten metastasiert [133].

#### 4.9.2 TNM-Klassifikation

Die TNM-Klassifikation wurde sowohl in der 5. Auflage von 1996 als auch in der 7. Auflage von 2010 aufgezeichnet (s. Tab. 21 & 22) [135]. So ist eine Vergleichbarkeit der vorliegenden Arbeit mit Daten, die älter als 2010 sind, möglich. Im Gegensatz zu Tumoren anderer Entitäten gibt es für Malignome der Schilddrüse kein Grading.

Im Vergleich mit der 5. Auflage zeichnet sich die 7. Auflage durch die separate Erfassung der Mikrokarzinome aus, die dort als T1a beschrieben werden [135]. Die Klassifikation von Tumoren zwischen 1-4cm mit Begrenzung auf die Schilddrüse wurden in der 5. Auflage noch unter T2 subsumiert und werden heute in T1b und T2 unterschieden. Karzinome, die ein deutliches Kapsel überschreitendes Wachstum aufweisen und in der 5. Auflage noch generell als T4 klassifiziert wurden, erfahren in der neueren Auflage eine getrennte Betrachtung, je nachdem welche Strukturen infiltriert werden [135].

Insbesondere die gesonderte Berücksichtigung des Mikrokarzinoms stellt mit Blick auf die gute Prognose dieser Entität eine sinnvolle Neuerung dar [113, 133, 135]. Die Diagnose eines multifokalen Karzinoms wird in der 7. Auflage durch ein „m“ gekennzeichnet. Auf das Tumorstadium wirkt sich die Multifokalität jedoch nicht direkt aus, was angesichts der häufiger beobachteten Lymphknotenmetastasierung bei multifokalen Befunden zu diskutieren wäre [113].

Seit Januar 2017 liegt die 8. Auflage der TNM-Klassifikation vor. Neu ist eine Unterteilung der T3-Tumoren in T3a und T3b (Tumor < 4cm vs. Tumor jeglicher Größe mit extrathyreoidaler Ausbreitung). Weiterhin erfolgt die Klassifikation des anaplastischen Schilddrüsenkarzinoms nun auch als T1b bis T4. Bisher wurde es per se als T4a oder T4b eingeordnet. Die aktualisierte Auflage fand bei den Patienten die in unserer Arbeit betrachtet wurden noch keine Anwendung.

#### 4.9.3 Pathophysiologie des Karzinoms

Die Ursachen der erhöhten Inzidenz des Schilddrüsenkarzinoms, insbesondere bei der HT, werden kontrovers diskutiert. Vordergründig wird die Entzündung des Organs als Auslöser vermutet [23]. Fiore et al. identifizierten erhöhte TSH-Werte als Risikofaktor für das Karzinom [43, 44, 45].

Vergleicht man den TSH-Spiegel unserer Patienten mit einem Schilddrüsenkarzinom mit dem der Patienten ohne Malignom stellt sich keine Signifikanz ein (s. Tab. 16). Es kann allerdings an der geringen Anzahl verfügbarer Werte für die Patienten mit Schilddrüsenkarzinom verglichen mit jenen ohne ein Malignom liegen (28,6% vs 73,2%), dass sich jene Ergebnisse der Arbeiten zu TSH und Schilddrüsenkarzinom nicht replizieren lassen [43, 44, 45]. Auch die anderen schilddrüsenspezifischen Parameter zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit malignem und benignem Befund (s. Tab. 16).

Die erniedrigte Rate an Karzinomen der MB-Patienten im Vergleich mit HT könnte in jenen niedrigeren TSH-Spiegeln begründet liegen [43, 44, 45]. Daher erscheint auch eine Substitutionstherapie mit L-Thyroxin als bedeutender Einflussfaktor [43, 44, 47].

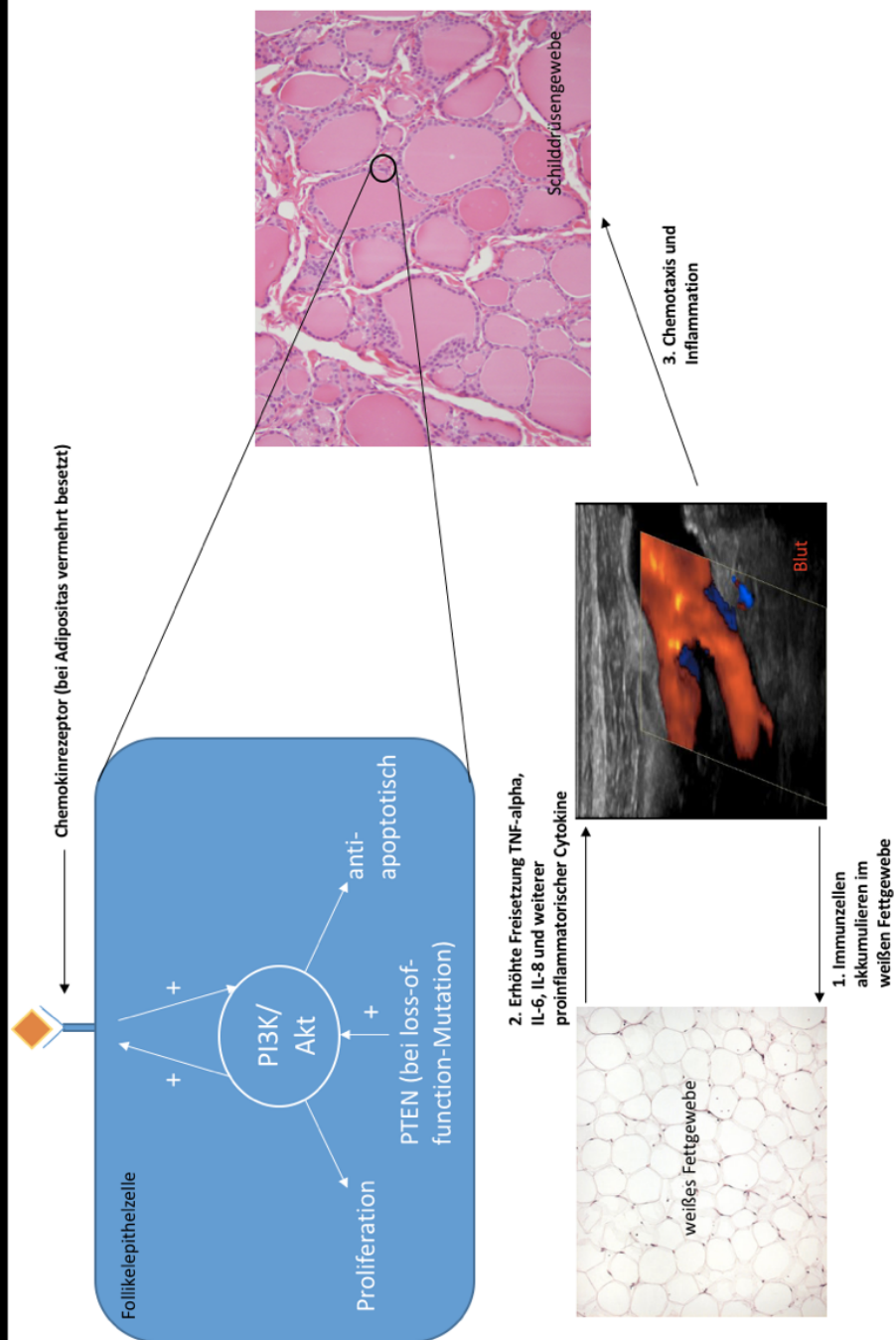
Auch wenn sich die Inzidenz des Karzinoms bei MB gegenüber HT erniedrigt darstellt, ist sie gegenüber Patienten ohne Autoimmunthyreopathie erhöht. Eine Ursache dafür könnte der TRAK sein, der an denselben Rezeptor wie das TSH bindet und dessen Wirkung imitiert. Über diese Analogie könnte der TRAK eine dem TSH ähnliche, ausschlaggebende Rolle in der Tumorbilogie des Schilddrüsenkarzinoms spielen [11].

Die Entzündungsaktivität der Schilddrüse lässt sich anhand unserer Daten nicht quantifizieren. Möglicherweise stellt das weiße Fettgewebe als endokrines Organ einen modulierenden Faktor dieser Entzündung dar (s. Abb. 11). Bei Adipositas akkumulieren, angelockt durch von den Adipozyten freigesetzte Mediatoren, verschiedenste Immunzellen im weißen Fettgewebe [82]. Diese produzieren dort Cytokine (u.a. TNF-alpha, IL-6 und IL-8), die ins Blut abgegeben werden. Über das Blut erreichen sie auch die Schilddrüse, wo sie in der Lage sind, eine Entzündungsreaktion auszulösen. Zusätzlich werden weitere Immunzellen angelockt. Sind darunter auch T-Zellen, kann eine chronisch-lymphozytäre Thyreoiditis (Hashimoto-Thyreoiditis) entstehen.

Entzündliche Prozesse der Schilddrüse aktivieren zudem den als karzinogenetisch bedeutsam beschriebenen PI3K/Akt-Signalweg [23]. Dadurch kommt es zur Expression von Chemokinrezeptoren, deren Ansprechen, das im entzündlich veränderten Organ vermehrt erfolgt, ein positives Feedback auf den PI3K/Akt-Signalweg ausübt. Dieser wirkt im Endeffekt zytoproliferativ und antiapoptotisch auf die Zelle ein. Begünstigt werden kann dieser Effekt durch eine Loss-of-Function-Mutation des Gegenspielers von PI3K/Akt, dem PTEN (vgl. Cowden-Syndrom). Die Wahrscheinlichkeit einer neoplastischen Transformation steigt damit. Der Wirkzusammenhang zwischen Adipositas mit dem Stoffwechsel der Schilddrüse und dem Schilddrüsenkarzinom ist in Abb. 11 graphisch veranschaulicht.



Die Wirkung des Schilddrüsenhormons und seine Interdependenzen im Organismus sind bis heute im Detail noch nicht gänzlich verstanden. Das Gleiche gilt auch für seine Rolle und Beeinflussung durch die Adipositas, die selbst erst am Beginn einer Entwicklung steht als endokrines Krankheitsbild verstanden zu werden. Inwiefern diese Wechselwirkung von prognostischer Bedeutung für das Schilddrüsenkarzinom ist, bleibt zu klären.



**Abb. 11:** Vereinfachte graphische Darstellung der karzinogenetischen Risikofaktoren Adipositas und Hashimoto-Thyreoiditis hinsichtlich eines Aspekts ihrer möglichen Wirkungsweise und Interdependenz

In der Literatur wurde der Nikotinabusus über die TSH-senkende Wirkung als Inzidenz mindernder Faktor für das Schilddrüsenkarzinom beschrieben [55]. Dieser Zusammenhang kann aufgrund mangelnder Daten in der vorliegenden Arbeit nicht untersucht werden. Für eine eingehende Untersuchung des Rauchverhaltens wäre eine dezidierte Betrachtung der Last, beispielsweise in *pack years*, zu fordern. Die in unserer Arbeit angewendete duale Klassifikation ist für das Messen der Effekte des Nikotinkonsums nicht ausreichend.

#### 4.9.4 Aggressivität des Schilddrüsenkarzinoms

Die Tumorbilogie bei HT und MB konnte bisher nicht abschließend aufgeklärt werden. Daher wird die Diskussion auf Basis statistischer Arbeiten geführt, die zu unterschiedlichen Ergebnissen gekommen sind. Insbesondere die Aggressivität des Karzinoms bei der HT ist dabei Gegenstand von Kontroversen.

Verschiedene Autoren gehen von einer verminderten Aggressivität des Schilddrüsenkarzinoms bei der HT aus. Dvorkin S et al. zeigten bei Patienten mit einer HT und einem Karzinom ein weniger fortgeschrittenes Tumorstadium und eine bessere Prognose verglichen mit einer Kontrollgruppe ohne HT [20]. Zhang Y et al. kamen zu ähnlichen Ergebnissen und konnten außerdem eine seltenere Lymphknotenmetastasierung zeigen [136]. Auf Basis dieser Ergebnisse stellen sie die Hypothese einer protektiven Wirkung der HT auf Tumorwachstum und Metastasierung auf. Als Ursache wird die IL-1-Sekretion durch zytotoxische T-Zellen im Entzündungszellinfiltrat bei der HT angeführt, welche sich gegen Tumorzellen richtet [136]. Kim E et al. konnten eine geringere Primärtumorgröße und eine geringere Rezidivrate des Karzinoms bei HT zeigen [105]. Die geringere Größe des Primärtumors zeigt sich im Vergleich mit den MB-Patienten anhand unserer Daten nicht (s. Tab. 23).

Im Gegensatz dazu gibt es auch Anhaltspunkte für eine gesteigerte Aggressivität des Tumors bei der HT. Die erhöhte Frequenz multifokaler Befunde in unserer Studie ist ein Anhaltspunkt dafür (s. Tab. 19). Die These wird durch die Arbeit von Kim KW et al. gestützt [22]. Andere bereits durchgeführte Arbeiten konnten eine erhöhte Rate multifokaler Karzinome bei HT zeigen [106, 128]. Konturek A et al. wiesen, anders als Zhang Y et al, bei Patienten mit HT eine erhöhte Rate an Lymphknotenmetastasen nach [127, 136]. Widersprüchlich sind die von Kim KW publizierten Daten, die bei erhöhter Rate multifokaler

Befunde keine erhöhte Rate metastasierter Lymphknoten zeigten [22]. Diese Beobachtung konnte an unserem Patientenkollektiv nicht gemacht werden (s. Tab. 23).

Nach den Untersuchungen von Dong S et al. konnten anti-TPO-Titer über 1300 U/ml als Indikator des multifokalen Karzinoms bei der HT identifiziert werden [46]. Aufgrund der dahingehend lückenhaften Datenlage in unserer Arbeit kann dazu keine Aussage getroffen werden.

Auch über die Aggressivität des Karzinoms bei MB besteht noch keine Klarheit. Pazaitou-Panayiotou et al. untersuchten in einer Literaturrecherche die Charakteristika des Schilddrüsenkarzinoms bei MB [11]. Dabei sprachen für ein weniger aggressives Verhalten des Karzinoms der hohe Anteil an Mikrokarzinomen, die ein geringes Risiko einer Metastasierung aufwiesen [133]. Die Häufigkeit eines Mikrokarzinoms unter Karzinompatienten bei MB wurde dabei mit 35-88% angegeben [11]. Unsere Daten zeigten ein Mikrokarzinom in 25% der Patienten mit MB und Karzinom (s. Tab. 23). Für eine gesteigerte Aggressivität des Tumors wurden bei Pazaitou-Panayiotou et al. die häufigere Fernmetastasierung und Multifokalität des Karzinoms bei MB angegeben [11]. Beides zeigte sich anhand unserer Daten nicht (s. Tab. 23).

Als Indikator für eine verminderte Aggressivität kann die fehlende Veneninvasion der Karzinompatienten gewertet werden (s. Tab. 23). Ein Einbruch in Lymphgefäße fand sich in 50% der Patienten mit MB und 23,1% der Patienten mit HT (s. Tab. 23). Ob dies von klinischer Relevanz ist oder eine tumorspezifische Eigenschaft des PTC ohne klinische Bedeutung zum Tragen kommt, kann anhand unserer Daten nicht geklärt werden.

#### *4.9.5 Therapeutische Konsequenzen*

Nach der aktuellen Leitlinie besteht die Therapie des papillären Schilddrüsenkarzinoms in der primär totalen Thyreoidektomie mit Lymphknotendissektion des zentralen Kompartiments. Diese Dissektion wird unabhängig von der Größe des Primärtumors vorgenommen, wenn präoperativ ein Anhalt für den Befall von Lymphknoten besteht [42]. Eine Verbesserung der Prognose durch eine prophylaktische Lymphknotendissektion des zentralen Kompartiments bei klinisch nodalnegativen Patienten konnte nach Untersuchungen von Dralle et al. und Schneider et al. beim mPTC mit Metastasen in Lymphknoten nicht gezeigt werden, obwohl in bis zu einem Drittel der Fälle subklinische Lymphknotenmetastasen nachweisbar waren [42, 113]. Eine Besonderheit im operativen

Vorgehen ergibt sich beim solitären Mikrokarzinom. Bei diesem Befund ist primär eine Hemithyreoidektomie des betroffenen Schilddrüsenlappens ausreichend und zeigt prognostisch keinen Nachteil gegenüber der primär totalen Thyreoidektomie [42].

Das Resektionsausmaß bei Patienten mit und ohne Karzinom zeigt Tab. 13. Es fällt auf, dass ein signifikant größerer Anteil der Patienten mit einem Schilddrüsenkarzinom sich einem zweizeitigen Eingriff unterzogen. Ergab sich beispielsweise bei einem primär hemithyreoidectomierten Patienten histopathologisch ein Tumor, der als T1b oder höher klassifiziert wurde, sieht die Leitlinie für diesen Fall die Vervollständigung zur totalen Thyreoidektomie vor. Dieser zweite Eingriff sollte einen Tag bis drei Monate nach der Primäroperation durchgeführt werden [42].

Bei der HT überwogen Hemithyreoidectomien und zweizeitige Eingriffe (s. Tab. 11). Unter Beachtung der hohen Rate multifokaler Karzinome ist bei der HT ein primär größeres Resektionsausmaß in Erwägung zu ziehen [9, 19, 22, 29, 30, 31]. Diese These wird von Konturek A et al. gestützt. Eine Radiojodtherapie ließe sich ohne zweiten Eingriff anschließen, was das Risiko der Rezidivrate senke. Eine zuverlässige Nachsorge durch regelmäßige Kontrollen des Thyreoglobulinspiegels würde so ebenfalls möglich [127].

Zu bedenken bleibt dabei die Möglichkeit eines „lead-time-bias.“ Diesem Modell liegt die fälschliche Annahme zugrunde, dass eine Früherkennung des Karzinoms automatisch eine Verbesserung der Überlebensrate zur Folge haben müsse [131]. Eine Klärung der Frage, inwiefern die Verbesserung der präoperativen Diagnostik tatsächlich zu einem verbesserten Gesamtüberleben führen würde, wird selbst bei einem adäquaten Studienprotokoll kaum umzusetzen sein.

#### *4.10 Literaturübersicht*

##### *4.10.1 Quellen*

Unter den untersuchten Studien finden sich sowohl chirurgische als auch internistische Arbeiten. Verfahren, welche in endokrinologisch-internistischen Studien angewendet wurden, sind die Schilddrüsenultraschalluntersuchung oder die Feinnadelaspirationszytologie [32, 36, 37]. Die Indikationsstellung zur Thyreoidektomie basierend auf der FNAC hat möglicherweise eine falsch-niedrige Inzidenz des Karzinoms zur Folge [25].

Zur Punktion werden ausschließlich Knoten mit einem Durchmesser von über einem Zentimeter herangezogen [25]. Mikrokarzinome finden damit keine Berücksichtigung, da sie per definitionem 10mm oder kleiner sind. Es resultieren daraus niedrigere Inzidenzen. Auch multifokale Befunde könnten im Rahmen der größenselektiven Punktion übersehen werden. Sie wirken sich ungünstig auf die Prognose aus, weshalb ihre Diagnose im Hinblick auf die Therapieentscheidung von Bedeutung ist [113].

In den Arbeiten chirurgischer Autoren zeigten sich z.T. sehr hohe Inzidenzen des Schilddrüsenkarzinoms von bis zu 58,3% [28]. Durch die Beschränkung auf Patienten mit sonographischem Malignitätsverdacht ergibt sich dabei eine Verzerrung, die eine falsch-hohe Inzidenz zur Folge hat.

#### *4.10.2 Konsequenzen*

Insbesondere bei den Patienten mit einer HT ist das Risiko ein PTC zu entwickeln erhöht. Auch die Rate multifokaler Karzinome ist gesteigert [19]. Consorti et al. leiten daraus eine Befürwortung der totalen Thyreoidektomie ab. Demgegenüber steht die Arbeit von Mukasa K et al. in der sonographische Kontrolluntersuchungen ab Diagnosestellung der Autoimmunthyreopathie befürwortet werden [25]. Welche der beiden Vorgehensweisen prognostisch am günstigsten ist, kann abschließend nicht beurteilt werden.

Über das Mikrokarzinom als solitären Befund herrscht noch Unklarheit. So gehen Gough J et al. von einem vernachlässigbaren metastatischen Potenzial des Mikrokarzinoms mit einem Durchmesser von <5cm aus [133]. Andere Autoren wie Nucera C et al. weisen auf Subgruppen des Mikrokarzinoms hin, die in ihrer Tumorbilogie dem PTC ähnlicher sind. Als Grund wird eine vermehrte Expression des Calcium-bindenden Proteins S100A4 und eine Mutation von BRAFV600E angegeben [104]. Assoziiert mit diesen molekularen Merkmalen sei für das mPTC die Rate an Lymphknotenmetastasen und extrathyreoidaler Ausbreitung des Karzinoms erhöht.

**Tab. 23:** Literaturübersicht zur Inzidenz des Schilddrüsenkarzinoms bei Morbus Basedow

Quelle	Anzahl n (Pat. mit MB)	SD-Ca- Inzidenz; n (%)	davon mPTC; n (%)	davon multifokal; n (%)	davon mit Struma uninodosa; n (%) <sup>4</sup>	davon mit Struma multinodosa; n (%) <sup>4</sup>
<b>Chirurgische Studien</b>						
Ren M et al. [13]	423	58 (13,7)	50 (86,2)	-	14 (30,4)	32 (69,6)
Gul K et al. [7]	159	20 (12,6)	-	-	17 (85) <sup>5</sup>	
Senyurek G et al. [15]	342	13 (3,8)	11 (85)	-	4 (30,8) <sup>5</sup>	
Erbil Y et al. [4]	150	18 (12)	-	-	11 (61,1) <sup>5</sup>	
Boostrom S et al. [1]	49	5 (10)	-	3 (60)	3 (60) <sup>5</sup>	
Tamatea JA et al. [16]	117	8 (6,8)	5 (62,5)	-	1 (12,5) <sup>5</sup>	
Berker D et al. [129]	342	24 (7)	10 (41,7)	1 (4,2)	19 (79,2) <sup>5</sup>	
Gerenova J et al. [6]	103	8 (7,8)	7 (87,5)	2 (25)	1 (16,7)	3 (50)
Boutzios G et al. [2]	181	61 (33,7)	-	-	-	-
Mishra A et al. [10]	130	8 (6,2)	-	-	6 (75) <sup>5</sup>	
Weber K et al. [17]	48	8 (17)	3 (37,5)		5 (62,5) <sup>5</sup>	
Bradly DP et al. [18]	12	1 (8,3)	-	-	-	-
Phitayakorn R et al. [12]	93	2 (2,2)	2 (100)	-	-	-
Kim WB et al. [8]	245	8 (3,3)	6 (75)	1 (12,5)	8 (100) <sup>5</sup>	
Erdas E et al. [5]	41	7 (17,1)	-	-	7 (100) <sup>5</sup>	
<b>Internistische Studien</b>						
Chung JO et al. [3]	1013	41 (4,1)	-	-	-	-
Lima PC et al. [9]	198	10 (5,1)	3 (33,3)	4 (40)	9 (90) <sup>5</sup>	

**Tab. 24:** Literaturübersicht zur Inzidenz des Schilddrüsenkarzinoms bei Hashimoto-Thyreoiditis

Quelle	Anzahl n (Pat. mit HT)	SD-Ca- Inzidenz; n (%)	davon mPTC; n (%)	davon multifokal; n (%)	davon mit Struma uninodosa; n (%) <sup>4</sup>	davon mit Struma multinodosa; n (%) <sup>4</sup>
<b>Chirurgische Studien</b>						
Zhang Y et al. [29]	108	44 (40,7)	30 (68,2)	36 (81,8)	15 (34,1)	19 (65,9)
Repplinger D et al. [26]	217	63 (29)	-	-	-	-
Zhang L et al. [28]	653	381 (58,3)	-	-	381 (100) <sup>5</sup>	
Kim KW et al. [22]	-	-	184 (59,9)	124 (40,4)	-	-
Consorti F et al. [19]	69	25 (36,2)	-	14 (56)	25 (100) <sup>5</sup>	
Larson SD et al. [23]	98	43 (43,9)	-	-	-	-
Mazopakis EE et al. [24]	42	12 (28,6)	2 (16,7)	-	-	-
Siriweera EH et al. [27]	349	41 (11,8)	-	-	-	-
<b>Internistische Studien</b>						
Zosin I et al. (2013) [31]	411	24 (5,8)	8 (33,3)	2 (8,3)	-	-
Zosin I et al. (2012) [30]	216	9 (4,2)	-	1 (11,1)	9 (100) <sup>5</sup>	
Mukasa K et al. [25]	2036	36 (1,8)	-	-	-	-
Lima PC et al. [9]	77	6 (7,8)	1 (16,7)	2 (33,3)	6 (100) <sup>5</sup>	
Anderson L et al. [32]	78	12 (15,4) + 1 Lymphom	0 (0)	-	5 (38,5)	8 (61,5)

<sup>4</sup> klinischer Befund

<sup>5</sup> Struma nodosa; nicht näher bezeichnet als uni- oder multinodosa



## 5. Zusammenfassung der Arbeit

Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades

Dr. med.

Inzidenz eines Schilddrüsenkarzinoms bei Morbus Basedow und Hashimoto-Thyreoiditis –  
eine retrospektive Analyse an 189 Patienten

eingereicht von:

Niklas Deniz Frömmel

angefertigt an:

Helios Klinik Schkeuditz, Leipziger Str. 45, 04435 Schkeuditz

betreut von:

Prof. Dr. med Peter Lamesch, PD Dr. med. Woubet Kassahun

Oktober 2017

Hintergrund und Ziel: Autoimmunogene und neoplastische Erkrankungen beschäftigen mit ihrem gleichzeitigen Auftreten verschiedene Disziplinen der Medizin. Ein Beispiel für diese Koinzidenz ist die primär-sklerosierende Cholangitis (PSC), die vermehrt mit dem Auftreten eines cholangiozellulären Karzinoms (CCC) vergesellschaftet ist. In der endokrinen Chirurgie ist diese Koinzidenz bis heute Gegenstand von Kontroversen. Für die Schilddrüse wurde ein solcher Zusammenhang erstmals 1955 beschrieben. Dailey et al.

zeigten eine Inzidenz des Schilddrüsenkarzinoms von 17,7% an Patienten mit Hashimoto-Thyreoiditis (HT). Für den Morbus Basedow (MB) wurden Inzidenzen von 2,2-33,7% publiziert.

Ziel dieser Studie war es, die Inzidenz des Schilddrüsenkarzinoms bei Patienten mit MB und HT im chirurgischen Krankengut zu analysieren.

Material und Methode: An der Helios Klinik Schkeuditz wurden zwischen 1.1.2006 und 31.12.2013 4344 Patienten an der Schilddrüse operiert. Es wurden davon histologisch 112 Patienten mit MB und 77 Patienten mit HT diagnostiziert und anschließend retrospektiv untersucht. Klinische, diagnostische, chirurgische und histologische Daten wurden ausgewertet. Qualitative Merkmale wurden mittels Chi-Quadrat-Test, quantitative Merkmale mittels t-Test verglichen.

Ergebnisse: Alter und Geschlechterverteilung zeigten zwischen HT und MB keine signifikanten Unterschiede. Die Rate richtig-positiver präoperativer Diagnosen bezogen auf die Autoimmunerkrankung war bei MB mit 97,3% höher als bei HT mit 68,6% ( $p < 0,05$ ). Ein Karzinom der Schilddrüse wurde bei keinem Patienten präoperativ gesichert. Minderspeichernde Herdbefunde der Schilddrüsenszintigraphie wurden bei 86,4% der Patienten mit HT signifikant häufiger nachgewiesen verglichen mit 11,1% der Patienten mit MB ( $p < 0,05$ ). Der TSH-Wert bei HT war signifikant höher als bei MB (1,771 mU/l vs 0,589 mU/l;  $p < 0,05$ ). Patienten mit MB wurden in 72,3% der Fälle primär total thyreoidektomiert gegenüber 42,9% der Patienten mit HT ( $p < 0,05$ ). Demgegenüber war mit 11,7% die Rate des zweizeitigen Eingriffs bei HT signifikant höher als bei MB mit 3,6% ( $p < 0,05$ ).

Das Schilddrüsenkarzinom trat bei HT häufiger auf als bei MB (16,9% vs 7,1%,  $p < 0,05$ ). Bei HT war das Karzinom signifikant häufiger multifokal lokalisiert (38,5% vs 0%;  $p < 0,05$ ). Gegenüber Patienten mit benignem Befund zeigten jene mit Schilddrüsenkarzinom häufiger kalte Knoten und unterzogen sich öfter dem zweizeitigen Eingriff (57,1% vs 26,8% und 38,1% vs 3%;  $p < 0,05$ ). Alter und Geschlechterverteilung zeigten gegenüber Patienten mit benignem Befund keine signifikanten Unterschiede.

Diskussion: Eine verbesserte präoperative Diagnostik von HT und Karzinom ist anzustreben, um der erhöhten Karzinominzidenz und der daraus resultierenden operativen Strategie Rechnung zu tragen. In unserer Region wurden nur wenige Feinnadelpunktionen

(FNP) durchgeführt, was in Zukunft sicher konsequenteren Eingang in die Diagnostik finden wird. In diesem Zusammenhang ist insbesondere ein gezielter Einsatz der FNP anzustreben um die Verlässlichkeit der Befunde zu erhöhen. Ein Geschlecht oder eine Altersgruppe unter Risiko findet sich nicht. Patienten mit HT und kalten Knoten sind mit besonderer Sorgfalt zu untersuchen. In unseren Untersuchungen war die hohe Inzidenz multifokaler Befunde bei HT auffällig. Ähnliche Befunde waren in der Literatur der letzten Jahre vereinzelt beschrieben worden. Eine Bestätigung dieser Daten hätte als Konsequenz eine primär aggressivere Therapiestrategie zur Folge. Erhöhte TSH-Spiegel als Trigger für das Tumorwachstum wurden in der Literatur wiederholt diskutiert und finden auch Berücksichtigung in der postoperativen Substitutionstherapie nach Schilddrüsenkarzinom. Die in unserer Studie gemessenen TSH-Werte könnten den vermehrten Nachweis eines multifokalen Befundes bei HT erklären. Man darf erwarten, dass Untersuchungen zu spezifischen Tumormarkern, z.B. an Gewebeprobe, Hinweise auf ätiopathogenetische Zusammenhänge der Karzinogenese erlauben.

## 6. Literaturverzeichnis

1. S. Boostrom and M. L. Richards, "Total thyroidectomy is the preferred treatment for patients with Graves' disease and a thyroid nodule.," *Otolaryngol. Head. Neck Surg.*, vol. 136, no. 2, pp. 278–81, Feb. 2007.
2. G. Boutzios, I. Vasileiadis, E. Zapanti, G. Charitoudis, E. Karakostas, P. Ieromonachou, and T. Karatzas, "Higher incidence of tall cell variant of papillary thyroid carcinoma in Graves' Disease.," *Thyroid*, vol. 24, no. 2, pp. 347–54, Feb. 2014.
3. J. O. Chung, D. H. Cho, D. J. Chung, and M. Y. Chung, "Ultrasonographic features of papillary thyroid carcinoma in patients with Graves' disease.," *Korean J. Intern. Med.*, vol. 25, no. 1, pp. 71–6, Mar. 2010.
4. Y. Erbil, U. Barbaros, N. Ozbey, Y. Kapran, M. Tükenmez, A. Bozbora, and S. Ozarmağan, "Graves' disease, with and without nodules, and the risk of thyroid carcinoma.," *J. Laryngol. Otol.*, vol. 122, no. 3, pp. 291–5, Mar. 2008.
5. E. Erdas, S. Licheri, G. Pisano, M. Pomata, and G. M. Daniele, "[Basedow's disease associated with benign and malignant nodular disease of the thyroid: diagnosis and treatment].," *Chir. Ital.*, vol. 56, no. 2, pp. 175–84.
6. J. Gerenova, M. Buysschaert, C. Y. de Burbure, and C. Daumerie, "Prevalence of thyroid cancer in Graves' disease: a retrospective study of a cohort of 103 patients treated surgically.," *Eur. J. Intern. Med.*, vol. 14, no. 5, pp. 321–325, Aug. 2003.
7. K. Gul, A. Di Ri Koc, G. Ki Yak, P. E. Ersoy, N. S. Ugras, D. Ozdemi, R. Ersoy, and B. Cakir, "Thyroid carcinoma risk in patients with hyperthyroidism and role of preoperative cytology in diagnosis.," *Minerva Endocrinol.*, vol. 34, no. 4, pp. 281–8, Dec. 2009.
8. W. B. Kim, S.-M. Han, T. Y. Kim, I. S. Nam-Goong, G. Gong, H. K. Lee, S. J. Hong, and Y. K. Shong, "Ultrasonographic screening for detection of thyroid cancer in patients with Graves' disease.," *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*, vol. 60, no. 6, pp. 719–25, Jun. 2004.
9. P. C. M. Lima, A. Moura Neto, M. A. Tambascia, and D. E. Zantut Wittmann, "Risk factors associated with benign and malignant thyroid nodules in autoimmune thyroid diseases.," *ISRN Endocrinol.*, vol. 2013, p. 673146, Jan. 2013.
10. A. Mishra and S. K. Mishra, "Thyroid nodules in Graves' disease: implications in an endemically iodine deficient area.," *J. Postgrad. Med.*, vol. 47, no. 4, pp. 244–7.
11. K. Pazaitou-Panayiotou, K. Michalakis, and R. Paschke, "Thyroid cancer in patients with hyperthyroidism.," *Horm. Metab. Res.*, vol. 44, no. 4, pp. 255–62, Apr. 2012.

12. R. Phitayakorn and C. R. McHenry, "Incidental thyroid carcinoma in patients with Graves' disease.," *Am. J. Surg.*, vol. 195, no. 3, p. 292–7; discussion 297, Mar. 2008.
13. M. Ren, M. C. Wu, C. Z. Shang, X. Y. Wang, J. L. Zhang, H. Cheng, M. T. Xu, and L. Yan, "Predictive factors of thyroid cancer in patients with Graves' disease.," *World J. Surg.*, vol. 38, no. 1, pp. 80–7, Jan. 2014.
14. M. Sahin, N. D. Guvener, F. Ozer, A. Sengul, D. Ertugrul, and N. B. Tutuncu, "Thyroid cancer in hyperthyroidism: incidence rates and value of ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy in this patient group.," *J. Endocrinol. Invest.*, vol. 28, no. 9, pp. 815–8, Oct. 2005.
15. Y. Senyurek Giles, Y. Giles Senyurek, F. Tunca, T. Fatih, H. Boztepe, B. Harika, Y. Kapran, K. Yersu, T. Terzioglu, T. Tarik, S. Tezelman, and T. Serdar, "The risk factors for malignancy in surgically treated patients for Graves' disease, toxic multinodular goiter, and toxic adenoma.," *Surgery*, vol. 144, no. 6, pp. 1028–36–7, Dec. 2008.
16. J. a U. Tamatea, K. Tu'akoi, J. V Conaglen, M. S. Elston, and G. Y. Meyer-Rochow, "Thyroid cancer in Graves' disease: is surgery the best treatment for Graves' disease?," *ANZ J. Surg.*, vol. 84, no. 4, pp. 231–4, Apr. 2014.
17. K. J. Weber, C. C. Solorzano, J. K. Lee, M. J. Gaffud, and R. a Prinz, "Thyroidectomy remains an effective treatment option for Graves' disease.," *Am. J. Surg.*, vol. 191, no. 3, pp. 400–5, Mar. 2006.
18. D. P. Bradley, V. Reddy, R. A. Prinz, and P. Gattuso, "Incidental papillary carcinoma in patients treated surgically for benign thyroid diseases.," *Surgery*, vol. 146, no. 6, pp. 1099–104, Dec. 2009.
19. F. Consorti, M. Loponte, F. Milazzo, L. Potasso, and A. Antonaci, "Risk of malignancy from thyroid nodular disease as an element of clinical management of patients with Hashimoto's thyroiditis.," *Eur. Surg. Res.*, vol. 45, no. 3–4, pp. 333–7, Jan. 2010.
20. S. Dvorkin, E. Robenshtok, D. Hirsch, Y. Strenov, I. Shimon, and C. A. Benbassat, "Differentiated thyroid cancer is associated with less aggressive disease and better outcome in patients with coexisting Hashimotos thyroiditis.," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 98, no. 6, pp. 2409–14, Jun. 2013.
21. Q. Huan, K. Wang, F. Lou, L. Zhang, Q. Huang, Y. Han, H. Sun, L. Zhu, P. Lin, J. Song, F. Liu, Q. Wang, and W. Hou, "Epidemiological characteristics of thyroid nodules and risk factors for malignant nodules: a retrospective study from 6,304 surgical cases.," *Chin. Med. J. (Engl.)*, vol. 127, no. 12, pp. 2286–92, Jan. 2014.

22. K. W. Kim, Y. J. Park, E. H. Kim, S. Y. Park, D. J. Park, S.-H. Ahn, D. J. Park, H. C. Jang, and B. Y. Cho, "Elevated risk of papillary thyroid cancer in Korean patients with Hashimoto's thyroiditis," *Head Neck*, vol. 33, no. 5, pp. 691–5, May 2011.
23. S. D. Larson, L. N. Jackson, T. S. Riall, T. Uchida, R. P. Thomas, S. Qiu, and B. M. Evers, "CANCER ASSOCIATED WITH HASHIMOTO ' S THYROIDITIS AND THE ROLE OF THE PI3K / AKT PATHWAY," vol. 204, no. 5, pp. 764–775, 2008.
24. E. Mazokopakis, A. Tzortzinis, E. Dalieraki-Ott, A. Tsartsalis, P. Syros, C. Karefilakis, M. Papadomanolaki, and I. Starakis, "Coexistence of Hashimoto's thyroiditis with papillary thyroid carcinoma. A retrospective study," *Hormones*, vol. 9, no. 4, pp. 312–317, Oct. 2010.
25. K. Mukasa, J. Y. Noh, Y. Kunii, M. Matsumoto, S. Sato, S. Yasuda, M. Suzuki, K. Ito, and K. Ito, "Prevalence of malignant tumors and adenomatous lesions detected by ultrasonographic screening in patients with autoimmune thyroid diseases.," *Thyroid*, vol. 21, no. 1, pp. 37–41, Jan. 2011.
26. D. Repplinger, A. Bargren, Y.-W. Zhang, J. T. Adler, M. Haymart, and H. Chen, "Is Hashimoto's thyroiditis a risk factor for papillary thyroid cancer?," *J. Surg. Res.*, vol. 150, no. 1, pp. 49–52, Nov. 2008.
27. E. H. Siriweera and N. V. I. Ratnatunga, "Profile of Hashimoto's Thyroiditis in Sri Lankans: Is There an Increased Risk of Ancillary Pathologies in Hashimoto's Thyroiditis?," *J. Thyroid Res.*, vol. 2010, p. 124264, Jan. 2010.
28. L. Zhang, H. Li, Q. Ji, Y. Zhu, Z. Wang, Y. Wang, C. Huang, Q. Shen, D. Li, and Y. Wu, "The clinical features of papillary thyroid cancer in Hashimoto's thyroiditis patients from an area with a high prevalence of Hashimoto's disease.," *BMC Cancer*, vol. 12, p. 610, Jan. 2012.
29. Y. Zhang, X.-P. Ma, F.-S. Deng, Z.-R. Liu, H.-Q. Wei, X.-H. Wang, and H. Chen, "The effect of chronic lymphocytic thyroiditis on patients with thyroid cancer.," *World J. Surg. Oncol.*, vol. 12, p. 277, Jan. 2014.
30. I. Zosin, G. Ioana, and M. Cornianu, "Some clinical aspects in chronic autoimmune thyroiditis associated with thyroid differentiated cancer," *Maedica (Buchar).*, vol. 7, no. 4, pp. 277–283, 2012.
31. I. Zosin and M. Balaş, "Clinical , ultrasonographical and histopathological aspects in Hashimoto ' s thyroiditis associated with malignant and benign thyroid nodules Aspekty kliniczne , ultrasonograficzne i histopatologiczne choroby Hashimoto," vol. 64, no. 4, pp. 255–262, 2013.

32. L. Anderson, W. D. Middleton, S. a Teefey, C. C. Reading, J. E. Langer, T. Desser, M. M. Szabunio, S. J. Mandel, C. F. Hildebolt, and J. J. Cronan, "Hashimoto thyroiditis: Part 2, sonographic analysis of benign and malignant nodules in patients with diffuse Hashimoto thyroiditis.," *AJR. Am. J. Roentgenol.*, vol. 195, no. 1, pp. 216–22, Jul. 2010.
33. A. Bunevicius, J. Peceliuniene, N. Mickuviene, S. S. Girdler, and R. Bunevicius, "The association of thyroid immunity with blood pressure and body mass index in primary care patients.," *Endocr. Res.*, vol. 33, no. 3, pp. 93–103, Jan. 2008.
34. M. Versini, P.-Y. Jeandel, E. Rosenthal, and Y. Shoenfeld, "Obesity in autoimmune diseases: not a passive bystander.," *Autoimmun. Rev.*, vol. 13, no. 9, pp. 981–1000, Sep. 2014.
35. A. Pyzik, E. Grywalska, B. Matyjaszek-Matuszek, and J. Roliński, "Immune disorders in Hashimoto's thyroiditis: what do we know so far?," *J. Immunol. Res.*, vol. 2015, pp. 979167, Jan. 2015.
36. M. D. Raj, S. Grodski, S. A. Martin, M. Yeung, and J. W. Serpell, "The role of fine-needle aspiration cytology in the surgical management of thyroid cancer.," *ANZ J. Surg.*, vol. 80, no. 11, pp. 827–30, Nov. 2010.
37. P. Theissen, M. Schmidt, T. Ivanova, M. Dietlein, and H. Schicha, "MIBI scintigraphy in hypofunctioning thyroid nodules--can it predict the dignity of the lesion?," *Nuklearmedizin.*, vol. 48, no. 4, pp. 144–52, Jan. 2009.
38. R. Smith-Bindman, P. Lebda, V. A. Feldstein, D. Sellami, R. B. Goldstein, N. Brasic, C. Jin, and J. Kornak, "Risk of thyroid cancer based on thyroid ultrasound imaging characteristics: results of a population-based study.," *JAMA Intern. Med.*, vol. 173, no. 19, pp. 1788–96, Oct. 2013.
39. A. Bergenfelz, S. Jansson, A. Kristoffersson, H. Mårtensson, E. Reihner, G. Wallin, and I. Lausen, "Complications to thyroid surgery: results as reported in a database from a multicenter audit comprising 3,660 patients.," *Langenbecks. Arch. Surg.*, vol. 393, no. 5, pp. 667–73, Sep. 2008.
40. H. Dralle, "Chirurgische Begutachtung von Komplikationen nach Schilddrüsenoperationen," *Der Chir.*, vol. 86, no. 1, pp. 70–77, 2015.
41. A. Puozzello, L. Rosato, N. Innaro, G. Orlando, N. Avenia, G. Perigli, P. G. Calò, and M. De Palma, "Hypocalcemia following thyroid surgery: incidence and risk factors. A longitudinal multicenter study comprising 2,631 patients," *Endocrine*, pp. 537–542, 2014.

42. H. Dralle, T. J. Musholt, J. Schabram, T. Steinmüller, A. Frilling, D. Simon, P. E. Goretzki, B. Niederle, C. Scheuba, T. Clerici, M. Hermann, J. Kußmann, K. Lorenz, C. Nies, P. Schabram, A. Trupka, A. Zielke, W. Karges, M. Luster, K. W. Schmid, D. Vordermark, H.-J. Schmoll, R. Mühlenberg, O. Schober, H. Rimmele, and A. Machens, "German Association of Endocrine Surgeons practice guideline for the surgical management of malignant thyroid tumors.," *Langenbecks. Arch. Surg.*, vol. 398, no. 3, pp. 347–75, Mar. 2013.
43. E. Fiore, T. Rago, F. Latrofa, M. a Provenzale, P. Piaggi, a Delitala, M. Scutari, F. Basolo, G. Di Coscio, L. Grasso, a Pinchera, and P. Vitti, "Hashimoto's thyroiditis is associated with papillary thyroid carcinoma: role of TSH and of treatment with L-thyroxine.," *Endocr. Relat. Cancer*, vol. 18, no. 4, pp. 429–37, Aug. 2011.
44. E. Fiore, T. Rago, M. a Provenzale, M. Scutari, C. Ugolini, F. Basolo, G. Di Coscio, P. Miccoli, L. Grasso, a Pinchera, and P. Vitti, "L-thyroxine-treated patients with nodular goiter have lower serum TSH and lower frequency of papillary thyroid cancer: results of a cross-sectional study on 27 914 patients.," *Endocr. Relat. Cancer*, vol. 17, no. 1, pp. 231–9, Mar. 2010.
45. E. Fiore and P. Vitti, "Serum TSH and risk of papillary thyroid cancer in nodular thyroid disease.," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 97, no. 4, pp. 1134–45, Apr. 2012.
46. S. Dong, Q. Xia, and Y.-J. Wu, "High TPOAb Levels (>1300 IU/mL) Indicate Multifocal PTC in Hashimoto's Thyroiditis Patients and Support Total Thyroidectomy.," *Otolaryngol. Head. Neck Surg.*, vol. 153, no. 1, pp. 20–6, Jul. 2015.
47. M. Grussendorf, C. Reiners, R. Paschke, and K. Wegscheider, "Reduction of thyroid nodule volume by levothyroxine and iodine alone and in combination: a randomized, placebo-controlled trial.," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 96, no. 9, pp. 2786–95, Sep. 2011.
48. K. Boelaert, P. R. Newby, M. J. Simmonds, R. L. Holder, J. D. Carr-Smith, J. M. Heward, N. Manji, A. Allahabadia, M. Armitage, K. V Chatterjee, J. H. Lazarus, S. H. Pearce, B. Vaidya, S. C. Gough, and J. A. Franklyn, "Prevalence and relative risk of other autoimmune diseases in subjects with autoimmune thyroid disease.," *Am. J. Med.*, vol. 123, no. 2, p. 183.e1-9, Feb. 2010.
49. M. Venerito, M. Radünz, K. Reschke, D. Reinhold, K. Frauenschläger, D. Jechorek, F. Di Mario, and P. Malfertheiner, "Autoimmune gastritis in autoimmune thyroid disease.," *Aliment. Pharmacol. Ther.*, vol. 41, no. 7, pp. 686–93, Apr. 2015.
50. G. Radetti, "Clinical aspects of Hashimoto's thyroiditis.," *Endocr. Dev.*, vol. 26, pp. 158–70, Jan. 2014.



51. P. J. Hardefeldt, G. D. Eslick, and S. Edirimanne, "Benign thyroid disease is associated with breast cancer: a meta-analysis.," *Breast Cancer Res. Treat.*, vol. 133, no. 3, pp. 1169–77, Jun. 2012.
52. J. Jiskra, Z. Límanová, J. Barkmanová, D. Smutek, and Z. Friedmannová, "Autoimmune thyroid diseases in women with breast cancer and colorectal cancer.," *Physiol. Res.*, vol. 53, no. 6, pp. 693–702, Jan. 2004.
53. Y. Nio, C. Iguchi, M. Itakura, T. Toga, K. Hashimoto, M. Koike, H. Omori, Y. Sato, and S.-I. Endo, "High incidence of synchronous or metachronous breast cancer in patients with malignant and benign thyroid tumor or tumor-like disorders.," *Anticancer Res.*, vol. 29, no. 5, pp. 1607–10, May 2009.
54. O. Omür, Z. Ozcan, B. Yazici, A. Akgün, A. Oral, and H. Ozkiliç, "Multiple primary tumors in differentiated thyroid carcinoma and relationship to thyroid cancer outcome.," *Endocr. J.*, vol. 55, no. 2, pp. 365–72, May 2008.
55. W. M. Wiersinga, "Smoking and thyroid.," *Clin. Endocrinol. (Oxf)*, vol. 79, no. 2, pp. 145–51, Aug. 2013.
56. R. Meza and J. T. Chang, "Multistage carcinogenesis and the incidence of thyroid cancer in the US by sex, race, stage and histology," *BMC Public Health*, vol. 15, no. 1, p. 789, Aug. 2015.
57. S. Ting, S. Synoracki, A. Bockisch, D. Führer, and K. W. Schmid, "Klinische Bedeutung der Schilddrüsenzytologie," *Pathologe*, vol. 36, no. 6, pp. 543–552, 2015.
58. J. A. Schunter, D. Löffler, T. Wiesner, P. Kovacs, K. Badenhop, G. Aust, A. Tönjes, P. Müller, R. Baber, J. C. Simon, D. Führer, R. W. Pfäffle, J. Thiery, M. Stumvoll, W. Kiess, J. Kratzsch, and A. Körner, "A novel FoxD3 variant is associated with vitiligo and elevated thyroid auto-antibodies," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, p. jc.2015-2126, Aug. 2015.
59. I. Ceylan, S. Yener, F. Bayraktar, and M. Secil, "Roles of ultrasound and power Doppler ultrasound for diagnosis of Hashimoto thyroiditis in anti-thyroid marker-positive euthyroid subjects.," *Quant. Imaging Med. Surg.*, vol. 4, no. 4, pp. 232–8, Aug. 2014.
60. L. Anderson, W. D. Middleton, S. A. Teefey, C. C. Reading, J. E. Langer, T. Desser, M. M. Szabunio, C. F. Hildebolt, S. J. Mandel, and J. J. Cronan, "Hashimoto thyroiditis: Part 1, sonographic analysis of the nodular form of Hashimoto thyroiditis.," *AJR. Am. J. Roentgenol.*, vol. 195, no. 1, pp. 208–15, Jul. 2010.
61. R.-C. Zeng, L.-P. Jin, E.-D. Chen, S.-Y. Dong, Y.-F. Cai, G.-L. Huang, Q. Li, C. Jin, X.-H. Zhang, and O.-C. Wang, "Potential relationship between Hashimoto's thyroiditis

- and BRAF(V600E) mutation status in papillary thyroid cancer.," *Head Neck*, Jun. 2015.
62. Y. H. Dong and D. G. Fu, "Autoimmune thyroid disease: mechanism, genetics and current knowledge.," *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, vol. 18, no. 23, pp. 3611–8, Jan. 2014.
  63. M. Ehlers and M. Schott, "Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid cancer: are they immunologically linked?," *Trends Endocrinol. Metab.*, vol. 25, no. 12, pp. 656–64, Dec. 2014.
  64. S. I. Noureldine and R. P. Tufano, "Association of Hashimoto's thyroiditis and thyroid cancer.," *Curr. Opin. Oncol.*, vol. 27, no. 1, pp. 21–5, Jan. 2015.
  65. O. Thomusch, A. Machens, C. Sekulla, J. Ukkat, M. Brauckhoff, and H. Dralle, "The impact of surgical technique on postoperative hypoparathyroidism in bilateral thyroid surgery: A multivariate analysis of 5846 consecutive patients," *Surgery*, vol. 133, no. 2, pp. 180–185, 2003.
  66. S. Synoracki, S. Ting, U. Siebolts, H. Dralle, O. Koperek, and K. W. Schmid, "Intraoperativer Gefrierschnitt der Schilddrüse," *Pathologe*, vol. 36, no. 4, pp. 362–371, Jun. 2015.
  67. H. Dralle and C. Sekulla, "[Thyroid surgery: generalist or specialist?].," *Zentralbl. Chir.*, vol. 130, no. 5, p. 428–32; discussion 433, Oct. 2005.
  68. L. Bartalena and V. Fatourechi, "Extrathyroidal manifestations of Graves' disease: a 2014 update.," *J. Endocrinol. Invest.*, vol. 37, no. 8, pp. 691–700, Aug. 2014.
  69. C. M. Intenzo, D. M. Capuzzi, S. Jabbour, S. M. Kim, and A. E. dePapp, "Scintigraphic features of autoimmune thyroiditis.," *Radiographics*, vol. 21, no. 4, pp. 957–64, Jan. .
  70. O. M. Pedersen, N. P. Aardal, T. B. Larssen, J. E. Varhaug, O. Myking, and H. Vik-Mo, "The value of ultrasonography in predicting autoimmune thyroid disease.," *Thyroid*, vol. 10, no. 3, pp. 251–9, Mar. 2000.
  71. A. Kuś, K. Szymański, R. P. Peeters, P. Miśkiewicz, E. Porcu, G. Pistis, S. Sanna, S. Naitza, R. Płoski, M. Medici, and T. Bednarczuk, "The association of thyroid peroxidase antibody risk loci with susceptibility to and phenotype of Graves' disease.," *Clin. Endocrinol. (Oxf)*, vol. 83, no. 4, pp. 556–62, Oct. 2014.
  72. L. Davies and H. G. Welch, "Current thyroid cancer trends in the United States.," *JAMA Otolaryngol. Head Neck Surg.*, vol. 140, no. 4, pp. 317–22, Apr. 2014.
  73. A. B. Ergin, S. Saralaya, and L. Olansky, "Incidental papillary thyroid carcinoma: clinical characteristics and prognostic factors among patients with Graves' disease

- and euthyroid goiter, Cleveland Clinic experience.," *Am. J. Otolaryngol.*, vol. 35, no. 6, pp. 784–90, Jan. .
74. J. L. Kraimps, M. H. Bouin-Pineau, M. Mathonnet, L. De Calan, J. Ronceray, J. Visset, R. Marechaud, and J. Barbier, "Multicentre study of thyroid nodules in patients with Graves' disease.," *Br. J. Surg.*, vol. 87, no. 8, pp. 1111–3, Aug. 2000.
  75. M. R. Haymart, M. Cayo, and H. Chen, "Papillary thyroid microcarcinomas: big decisions for a small tumor.," *Ann. Surg. Oncol.*, vol. 16, no. 11, pp. 3132–9, Nov. 2009.
  76. R. Paschke, K. W. Schmid, R. Gärtner, K. Mann, H. Dralle, and C. Reiners, "[Epidemiology, pathophysiology, guideline-adjusted diagnostics, and treatment of thyroid nodules].," *Med. Klin. (Munich).*, vol. 105, no. 2, pp. 80–7, Feb. 2010.
  77. H. Gharib, E. Papini, R. Paschke, D. S. Duick, R. Valcavi, L. Hegedüs, and P. Vitti, "American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules: executive summary of recommendations.," *J. Endocrinol. Invest.*, vol. 33, no. 5 Suppl, pp. 51–6, Jan. 2010.
  78. M. Eszlinger, M. Niedziela, E. Typlt, H. Jaeschke, S. Huth, J. Schaarschmidt, T. Aigner, E. Trejster, K. Krohn, E. Bösenberg, and R. Paschke, "Somatic mutations in 33 benign and malignant hot thyroid nodules in children and adolescents.," *Mol. Cell. Endocrinol.*, vol. 393, no. 1–2, pp. 39–45, Aug. 2014.
  79. F. F. R. Maia and D. E. Zantut-Wittmann, "Thyroid nodule management: clinical, ultrasound and cytopathological parameters for predicting malignancy.," *Clinics (Sao Paulo).*, vol. 67, no. 8, pp. 945–54, Aug. 2012.
  80. K. Bhaskaran, I. Douglas, H. Forbes, I. dos-Santos-Silva, D. A. Leon, and L. Smeeth, "Body-mass index and risk of 22 specific cancers: a population-based cohort study of 5·24 million UK adults," *Lancet*, vol. 384, no. 9945, pp. 755–65, Aug. 2014.
  81. Y.-J. Liu, W. Qiang, J. Shi, S.-Q. Lv, M.-J. Ji, and B.-Y. Shi, "Expression and significance of IGF-1 and IGF-1R in thyroid nodules.," *Endocrine*, vol. 44, no. 1, pp. 158–64, Aug. 2013.
  82. V. Apostolopoulos, M. P. J. de Courten, L. Stojanovska, G. L. Blatch, K. Tangalakis, and B. de Courten, "The complex immunological and inflammatory network of adipose tissue in obesity.," *Mol. Nutr. Food Res.*, Sep. 2015.
  83. A. Bozec, S. Lassalle, V. Hofman, M. Ilie, J. Santini, and P. Hofman, "The thyroid gland: a crossroad in inflammation-induced carcinoma? An ongoing debate with

- new therapeutic potential.," *Curr. Med. Chem.*, vol. 17, no. 30, pp. 3449–61, Jan. 2010.
84. S. Mirfakhraee, D. Mathews, L. Peng, S. Woodruff, and J. M. Zigman, "A solitary hyperfunctioning thyroid nodule harboring thyroid carcinoma: review of the literature," *Thyroid Res.*, vol. 6, no. 1, p. 7, Jan. 2013.
  85. S. Schenke, M. Zimny, T. Rink, U. Stahl, M. Fritzel, and R. Klett, "99mTc-MIBI scintigraphy of hypofunctional thyroid nodules," *Nuklearmedizin*, vol. 53, no. 3, pp. 105–110, Feb. 2014.
  86. J. A. Franklyn and K. Boelaert, "Thyrotoxicosis.," *Lancet (London, England)*, vol. 379, no. 9821, pp. 1155–66, Mar. 2012.
  87. Z. Ren, L. Qin, J. Q. Wang, Y. Li, J. Li, and R.-G. Zhang, "Comparative Efficacy of Four Treatments in Patients with Graves' Disease: a Network Meta-analysis.," *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*, vol. 123, no. 5, pp. 317–22, May 2015.
  88. M. J. Campbell, K. L. McCoy, W. T. Shen, S. E. Carty, C. C. Lubitz, J. Moalem, M. Nehs, T. Holm, D. Y. Greenblatt, D. Press, X. Feng, A. E. Siperstein, E. Mitmaker, C. Benay, R. Tabah, S. C. Oltmann, H. Chen, R. S. Sippel, A. Brekke, M. R. Vriens, L. Lodewijk, A. E. Stephen, S. Nagar, P. Angelos, M. Ghanem, J. D. Prescott, M. A. Zeiger, P. Aragon Han, C. Sturgeon, D. M. Elaraj, I. J. Nixon, S. G. Patel, S. W. Bayles, R. Heneghan, P. Ochieng, M. A. Guerrero, and D. T. Ruan, "A multi-institutional international study of risk factors for hematoma after thyroidectomy.," *Surgery*, vol. 154, no. 6, pp. 1283-89-91, Dec. 2013.
  89. A. Deniwar, E. Kandil, and G. Randolph, "Electrophysiological neural monitoring of the laryngeal nerves in thyroid surgery: review of the current literature.," *Gland Surg.*, vol. 4, no. 5, pp. 368–75, Oct. 2015.
  90. H. Dralle, K. Lorenz, P. Schabram, T. J. Musholt, C. Dotzenrath, P. E. Goretzki, J. Kußmann, B. Niederle, C. Nies, J. Schabram, C. Scheuba, D. Simon, T. Steinmüller, and a. Trupka, "Intraoperatives Neuromonitoring in der Schilddrüsenchirurgie," *Der Chir.*, vol. 84, no. 12, pp. 1049–1056, 2013.
  91. A. Selberherr and B. Niederle, "Vermeidung und Management des Hypoparathyreoidismus nach Schilddrüsenoperationen," *Der Chir.*, vol. 86, no. 1, pp. 13–16, 2015.
  92. H. Dralle, "[Identification of the recurrent laryngeal nerve and parathyroids in thyroid surgery].," *Chirurg.*, vol. 80, no. 4, pp. 352–63, May 2009.
  93. Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie, "Die Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie informiert Offizielle Empfehlung der Sektion „ Calcium-regulierende

Hormone und Knochenstoffwechsel“ ( CRHUKS ) der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie zur Behandlung des postoperativen Hypoparathy,” 2000.

94. R. Promberger, J. Ott, C. Bures, F. Kober, M. Freissmuth, R. Seemann, and M. Hermann, “Can a surgeon predict the risk of postoperative hypoparathyroidism during thyroid surgery? A prospective study on self-assessment by experts,” *Am. J. Surg.*, vol. 208, no. 1, pp. 13–20, 2014.
95. P. Hallgrimsson, E. Nordenström, M. Almquist, and A. O. J. Bergenfelz, “Risk Factors for Medically Treated Hypocalcemia after Surgery for Graves’ Disease: A Swedish Multicenter Study of 1,157 Patients,” *World J. Surg.*, vol. 36, no. 8, pp. 1933–1942, Apr. 2012.
96. M. Schott, W. A. Scherbaum, and N. G. Morgenthaler, “Thyrotropin receptor autoantibodies in Graves’ disease.,” *Trends Endocrinol. Metab.*, vol. 16, no. 5, pp. 243–8, Jul. 2005.
97. H. Nakamura, T. Usa, M. Motomura, T. Ichikawa, K. Nakao, E. Kawasaki, M. Tanaka, K. Ishikawa, and K. Eguchi, “Prevalence of interrelated autoantibodies in thyroid diseases and autoimmune disorders,” *J. Endocrinol. Invest.*, vol. 31, no. 10, pp. 861–865, Mar. 2014.
98. D. Führer and K. W. Schmid, “Benigner Schilddrüsenknoten oder Schilddrüsenmalignom?,” *Internist (Berl.)*, vol. 51, no. 5, pp. 611–619, 2010.
99. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Garshell J, Miller D, Altekruse SF, Kosary CL, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA (eds). *SEER Cancer Statistics Review, 1975–2012*, National Cancer Institute. Bethesda, MD, [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2012/](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2012/), based on November 2014 SEER data submission, posted to the SEER website, April 2015.
100. D. Schmid, C. Ricci, G. Behrens, and M. F. Leitzmann, “Adiposity and risk of thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis.,” *Obes. Rev.*, Sep. 2015.
101. C. Reiners, K. Wegscheider, H. Schicha, P. Theissen, R. Vaupel, R. Wrbitzky, and P.-M. Schumm-Draeger, “Prevalence of Thyroid Disorders in the Working Population of Germany: Ultrasonography Screening in 96,278 Unselected Employees,” *Thyroid*, vol. 14, no. 11, pp. 926–932, 2004.
102. N. Kwong, M. Medici, T. E. Angell, X. Liu, E. Marqusee, E. S. Cibas, J. F. Krane, J. A. Barletta, M. I. Kim, P. Reed Larsen, and E. K. Alexander, “The Influence of Patient Age on Thyroid Nodule Formation, Multinodularity, and Thyroid Cancer Risk,” *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, no. October, p. jc.2015-3100, 2015.

103. S. Haas, "The use of a surgical patch coated with human coagulation factors in surgical routine: a multicenter postauthorization surveillance.," *Clin. Appl. Thromb. Hemost.*, vol. 12, no. 4, pp. 445–50, Oct. 2006.
104. C. Nucera and A. Pontecorvi, "Clinical outcome, role of BRAF(V600E), and molecular pathways in papillary thyroid microcarcinoma: is it an indolent cancer or an early stage of papillary thyroid cancer?," *Front. Endocrinol. (Lausanne)*, vol. 3, p. 33, Jan. 2012.
105. E. Y. Kim, W. G. Kim, W. B. Kim, T. Y. Kim, J. M. Kim, J.-S. Ryu, S. J. Hong, G. Gong, and Y. K. Shong, "Coexistence of chronic lymphocytic thyroiditis is associated with lower recurrence rates in patients with papillary thyroid carcinoma.," *Clin. Endocrinol. (Oxf)*, vol. 71, no. 4, pp. 581–6, Oct. 2009.
106. K.-J. Kim, S.-M. Kim, Y. S. Lee, W. Y. Chung, H.-S. Chang, and C. S. Park, "Prognostic significance of tumor multifocality in papillary thyroid carcinoma and its relationship with primary tumor size: a retrospective study of 2,309 consecutive patients.," *Ann. Surg. Oncol.*, vol. 22, no. 1, pp. 125–31, 2015.
107. T. Bojic, I. Paunovic, A. Diklic, V. Zivaljevic, G. Zoric, N. Kalezic, V. Sabljak, N. Slijepcevic, K. Tausanovic, N. Djordjevic, D. Budjevac, L. Djordjevic, and A. Karanikolic, "Total thyroidectomy as a method of choice in the treatment of Graves' disease - analysis of 1432 patients.," *BMC Surg.*, vol. 15, p. 39, Jan. 2015.
108. H.-D. Göring, „Eine Krankheit trägt seinen Namen," *Dtsch Arztebl.*, vol. 15, p. 637-639, Apr. 2014.
109. N. Amino, H. Tada, Y. Hidaka, and K. Hashimoto, "Hashimoto's disease and Dr. Hakaru Hashimoto.," *Endocr. J.*, vol. 49, no. 4, pp. 393–7, Aug. 2002.
110. Y. Hiromatsu, H. Satoh, and N. Amino, "Hashimoto's thyroiditis: history and future outlook.," *Hormones (Athens)*, vol. 12, no. 1, pp. 12–8, Jan. 2013.
111. K. Boonstra, R. K. Weersma, K. J. van Erpecum, E. A. Rauws, B. W. M. Spanier, A. C. Poen, K. M. van Nieuwkerk, J. P. Drenth, B. J. Witteman, H. A. Tuynman, A. H. Naber, P. J. Kingma, H. R. van Buuren, B. van Hoek, F. P. Vleggaar, N. van Geloven, U. Beuers, and C. Y. Ponsioen, "Population-based epidemiology, malignancy risk, and outcome of primary sclerosing cholangitis.," *Hepatology*, vol. 58, no. 6, pp. 2045–55, Dec. 2013.
112. M. E. Dailey, S. Lindsay, and R. Skahen, "Relation of thyroid neoplasms to Hashimoto disease of the thyroid gland.," *AMA. Arch. Surg.*, vol. 70, no. 2, pp. 291–7, Feb. 1955.

113. D. F. Schneider and H. Chen, "New developments in the diagnosis and treatment of thyroid cancer.," *CA. Cancer J. Clin.*, vol. 63, no. 6, pp. 374–94, Jan. 2013
114. C. Pickover: *Die Geschichte der Medizin*, Librero IBP, Kerkdriel, NL, 2012, ISBN 978-90-8998-435-7
115. K.-H. Leven: *Geschichte der Medizin – von der Antike bis zur Gegenwart*, Verlag C. H. Beck oHG, München, 2008, ISBN 978-3-406-56252-5
116. S. Mukherjee: *Der König aller Krankheiten*, DuMont Buchverlag, Köln 2012, ISBN 978-3-8321-6232-0
117. K.J. Bühling; J. Lepenies; K. Witt: *Intensivkurs – Allgemeine und spezielle Pathologie*, 4. Auflage, Elsevier GmbH, München, 2008, ISBN 978-3-437-42412-0
118. A. Mudry, "Emil Theodor Kocher ( 1841 – 1917 ) und die chirurgische Klemme mit Zähnen," *Schweiz Med Forum*, vol. 14, no. 35, pp. 631–633, 2014.
119. U. Boschung (Hrsg.): *Theodor Kocher*, Verlag Hans Huber, Bern, 1991, ISBN 3-456-82015-1
120. H. Broghammer: *Sanitätsrat Dr. Karl Adolf von Basedow (28.03.1799-14.4.1854) – Kreisphysikus von Merseburg*, Centaurus-Verl.-Ges., 2000, Pfaffenweiler, ISBN 3-8255-0309-7
121. A. Antonelli, P. Fazzi, P. Fallahi, S. M. Ferrari, and E. Ferrannini, "Prevalence of hypothyroidism and Graves disease in sarcoidosis.," *Chest*, vol. 130, no. 2, pp. 526–32, Aug. 2006.
122. M. Bagnasco, P. L. Minciullo, G. S. Saraceno, S. Gangemi, and S. Benvenga, "Urticaria and thyroid autoimmunity.," *Thyroid*, vol. 21, no. 4, pp. 401–10, Apr. 2011.
123. T. Nakamura, S. Higashi, K. Tomoda, M. Tsukano, and K. Sugi, "Primary biliary cirrhosis (PBC)-CREST overlap syndrome with coexistence of Sjögren's syndrome and thyroid dysfunction.," *Clin. Rheumatol.*, vol. 26, no. 4, pp. 596–600, Apr. 2007.
124. E. Biró, Z. Szekanecz, L. Czirják, K. Dankó, E. Kiss, N. A. Szabó, G. Szucs, M. Zeher, E. Bodolay, G. Szegedi, and G. Bakó, "Association of systemic and thyroid autoimmune diseases.," *Clin. Rheumatol.*, vol. 25, no. 2, pp. 240–5, Mar. 2006.

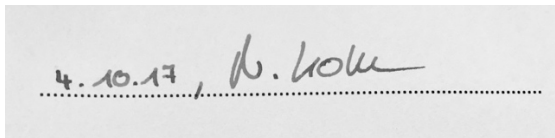
125. R. Udelsman, W. H. Westra, P. I. Donovan, T. a Sohn, and J. L. Cameron, "Randomized prospective evaluation of frozen-section analysis for follicular neoplasms of the thyroid.," *Ann. Surg.*, vol. 233, no. 5, pp. 716–722, 2001.
126. R. Ralhan, J. Veyhl, S. Chaker, J. Assi, A. Alyass, A. Jeganathan, R. T. Somasundaram, C. MacMillan, J. Freeman, A. D. Vescan, I. J. Witterick, and P. G. Walfish, "Immunohistochemical Subcellular Localization of Protein Biomarkers Distinguishes Benign from Malignant Thyroid Nodules: Potential for Fine-Needle Aspiration Biopsy Clinical Application.," *Thyroid*, vol. 25, no. 11, pp. 1224–34, Nov. 2015.
127. A. Konturek, M. Barczyński, W. Nowak, and W. Wierzbowski, "Risk of lymph node metastases in multifocal papillary thyroid cancer associated with Hashimoto's thyroiditis.," *Langenbeck's Arch. Surg. / Dtsch. Gesellschaft für Chir.*, vol. 399, no. 2, pp. 229–36, Feb. 2014.
128. M. I. C. V. Cordoli, A. N. Cury, A. O. Nascimento, A. K. de Oliveira, M. Mello, and M. A. Saieg, "Study of the histological profile of papillary thyroid carcinomas associated with Hashimoto's thyroiditis.," *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.*, vol. 57, no. 6, pp. 445–9, Aug. 2013.
129. D. Berker, S. Isik, U. Ozuguz, Y. A. Tutuncu, K. Kucukler, G. Akbaba, Y. Aydin, and S. Guler, "Prevalence of incidental thyroid cancer and its ultrasonographic features in subcentimeter thyroid nodules of patients with hyperthyroidism.," *Endocrine*, vol. 39, no. 1, pp. 13–20, Feb. 2011.
130. I. S. Nam-Goong, H. Y. Kim, G. Gong, H. K. Lee, S. J. Hong, W. B. Kim, and Y. K. Shong, "Ultrasonography-guided fine-needle aspiration of thyroid incidentaloma: correlation with pathological findings," *Clin. Endocrinol. (Oxf)*., vol. 60, no. 1, pp. 21–28, Jan. 2004.
131. H. Dralle, "[Thyroid incidentaloma. Overdiagnosis and overtreatment of healthy persons with thyroid illness?].," *Chirurg.*, vol. 78, no. 8, pp. 677–86, Aug. 2007.
132. L. De Groot, "Graves' Disease and the Manifestations of Thyrotoxicosis," *Thyroid Dis. Manag.*, no. April, pp. 1–77, 2015.
133. J. Gough, D. Scott-Coombes, and F. Fausto Palazzo, "Thyroid incidentaloma: an evidence-based assessment of management strategy.," *World J. Surg.*, vol. 32, no. 7, pp. 1264–8, Jul. 2008.
134. K. W. Schmid, "[Lymph node and distant metastases of thyroid gland cancer : Metastases in the thyroid glands].," *Pathologe*, Sep. 2015.



135. M. Stratmann, C. Sekulla, H. Dralle, and M. Brauckhoff, "[Current TNM system of the UICC/AJCC : the prognostic significance for differentiated thyroid carcinoma].," *Chirurg.*, vol. 83, no. 7, pp. 646–51, Jul. 2012.
136. Y. Zhang, J. Dai, T. Wu, N. Yang, and Z. Yin, "The study of the coexistence of Hashimoto's thyroiditis with papillary thyroid carcinoma.," *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, vol. 140, no. 6, pp. 1021–6, Jun. 2014.
137. R. Mihai, A. J. C. Parker, D. Roskell, and G. P. Sadler, "One in Four Patients with Follicular Thyroid Cytology (THY3) Has a Thyroid Carcinoma," *Thyroid*, vol. 19, no. 1, pp. 33–37, Jan. 2009.

## Erklärung über die eigenständige Abfassung der Arbeit

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Die aktuellen gesetzlichen Vorgaben in Bezug auf die Zulassung der klinischen Studien, die Bestimmungen des Tierschutzgesetzes, die Bestimmungen des Gentechnikgesetzes und die allgemeinen Datenschutzbestimmungen wurden eingehalten. Ich versichere, dass ich die Regelungen der Satzung der Universität Leipzig zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis kenne und eingehalten habe.

A photograph of a handwritten signature and date on a document. The text "4.10.17, B. Kohn" is written in black ink above a dotted line.

Datum und Unterschrift

## **Darstellung des wissenschaftlichen Werdegangs**

10/2011-09/2013: vorklinisches Studium der Humanmedizin an der medizinischen Fakultät der Universität Leipzig; Abschluss des ersten Abschnitts der ärztlichen Prüfung (Note 1,5)

seit 10/2013: klinisches Studium der Humanmedizin an der medizinischen Fakultät der Universität Leipzig

12/2013: Beginn der Dissertation bei Prof. Dr. med. Peter Lamesch, Helios Klinik Schkeuditz/Universität Leipzig

### *Besondere wissenschaftliche Leistungen*

04/2016: Posterpräsentation auf dem 133. Kongress der deutschen Gesellschaft für Chirurgie; Thema: Inzidenz eines Schilddrüsenkarzinoms bei Morbus Basedow und Hashimoto-Thyreoiditis - eine retrospektive Analyse an 189 Patienten

08/2016: Abstractpublikation in „Zentralblatt für Chirurgie – Zeitschrift für Allgemeine, Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie“, Ausgabe 04, August 2016; Thema: Inzidenz eines Schilddrüsenkarzinoms bei Morbus Basedow und Hashimoto-Thyreoiditis - eine retrospektive Analyse an 189 Patienten

09/2016: Vortrag auf dem 8. Kongress der mitteldeutschen Chirurgenvereinigung; Thema: Inzidenz eines Schilddrüsenkarzinoms bei Morbus Basedow und Hashimoto-Thyreoiditis - eine retrospektive Analyse an 189 Patienten

## **Danksagung**

Meinem Vater, Dr. rer. nat. Hikmet Üner Kolukisaoglu und meiner Mutter Christa Therese Kolukisaoglu, für ihren ehrlichen Rat und ihre Unterstützung.

Meinem Bruder, Tom Sinan Kolukisaoglu, und meiner Freundin, Nathalie Frömmel, für ihr Engagement mir bei meinen Unzulänglichkeiten auf die Sprünge zu helfen.

Meinen Freunden, Max Fritsch und Nadine Spitzner, für ihre Geduld mit meinem ehrgeizigen Gemüt.

Meinem Doktorvater, Prof. Dr. med. Peter Lamesch, dafür, meine Begeisterung für die endokrine Chirurgie geweckt zu haben.